

Aus dem Institut für Arbeitsphysiologie und
Rehabilitationsforschung der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS DER
TAGESRHYTHMIK AUF DIE ERYTHROPOETISCHE
REAKTION NACH INTERMITTIERENDER
UNTERDRUCKEXPOSITION**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/L.

vorgelegt von
Gottfried Klemp
aus Ulm/Do.

Marburg 1976
—

Dissertationsdruck

Blasaditsch GmbH • 89 Augsburg 17 • Theodor-Heuß-Platz 3 • Telefon (0821) 51 85 63

Aus dem Institut für Arbeitsphysiologie und
Rehabilitationsforschung der Universität Marburg/ Lahn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hildebrandt

Untersuchungen über den Einfluß der Tagesrhythmik auf die
erythropoetische Reaktion nach intermittierender
Unterdruckexposition

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/L.

vorgelegt von
Gottfried Klemp
aus Ulm/Do.



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-
Universität Marburg / Lahn, am 11.5.76

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan:	Prof.Dr.med.H.Oepen
Referent:	Prof. Dr. med. G. Hildebrandt
Correferent:	Prof.Dr.med.K.H.Müller

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	3
1. Versuchsanordnung	3
2. Versuchstiere	4
3. Untersuchungsmethode	6
a. Unterdruckkammer	6
b. Zählung der Retikulozyten	7
c. Bestimmung des Hämoglobingehaltes	9
d. Statistische Methodik	9
III. Ergebnisse	13
1. Der Reaktionsablauf nach intermittierender Unterdruckbelastung	13
a. Durchschnittlicher Verlauf der Meßgrößen	13
b. Periodendauer	17
c. Reaktive Änderungen der Retikulozytenzahl und Einfluß der Ausgangslage	27
d. Initialreaktion und weiterer Reaktionsverlauf	32
e. Die reaktiven Änderungen der Hämoglobinkonzentration	36
f. Änderungen des Tagesprofiles der Retikulozyten	40
2. Der Einfluß der Tageszeit der intermittierenden Expositionen	42
a. Individueller Gesamtverlauf der Meßgrößen	42
b. Periodendauer	43
c. Reaktive Änderungen der Retikulozytenzahl und Ausgangslage	45
d. Reaktive Änderungen der Hämoglobinkonzentration und Ausgangslage	48

	e. Änderungen des Tagesprofiles der Retikulozyten	51
	f. Zusammenfassung der Ergebnisse zum Einfluß der Tageszeit	57
IV.	Diskussion	59
	A. Zur Methodik	59
	1. Versuchstiere	59
	2. Retikulozytenzahl und Erythropoese	62
	3. Zählmethode	66
	4. Untersuchungsanordnung	67
	a. Phasenlage und Amplitude des Tagesganges	67
	b. Längsschnittkontrolle und Tagesprofil	67
	5. Der intermittierende Unterdruckreiz	71
	6. Störfaktoren	76
	B. Zu den Ergebnissen	81
	1. Die periodische Reaktion auf intermittierende Unterdruckexposition	81
	2. Individuelle Einflüsse auf den Reaktionsverlauf	85
	a. Ausgangswert	85
	b. Zielwert	88
	3. Der Einfluß der Expositions-Tageszeit auf den Reaktionsablauf	93
	C. Schlußfolgerungen und Ausblick	99
V.	Zusammenfassung	102
VI.	Literaturverzeichnis	105

I Einleitung

Die biologische Rhythmusforschung der letzten Jahrzehnte hat gezeigt, daß praktisch alle Parameter des Organismus geordneten zeitlichen Änderungen unterworfen sind. Diese Änderungen betreffen jedoch nicht nur einzelne Meßgrößen, sondern auch ganze Funktionskreise und Verhaltensweisen. Dabei wurde insbesondere das akute Reaktionsvermögen gegen physikalisch-chemische Eingriffe oder die Belastbarkeit bei verschiedenen Leistungsanforderungen untersucht (Lit.-Übersicht s. SCHEVING et al. 1974, SOLLBERGER 1965). In den letzten Jahren wurden auch die langfristigen adaptiven Prozesse in diese Untersuchungen einbezogen. In Bezug auf den Jahresrhythmus ergaben sich dabei signifikante Unterschiede in der Reaktionsdynamik, und zwar je nachdem, ob die Reizexposition während der auf- oder absteigenden Hälfte des biologischen Jahres erfolgte (HILDEBRANDT 1972). Bezüglich des Menstruationsrhythmus liegen keine Untersuchungen dieser Art vor. Allerdings machte BAATZ (1955) einige Empfehlungen über die Reizapplikation bezüglich der verschiedenen Cyclusphasen. Die Bedeutung der Tageszeit der Reizexposition für adaptive Langzeitreaktionen unter-

suchten HILDEBRANDT et al. (1975) am Beispiel der Kältehabituation, des Muskelkrafttrainings und des sensomotorischen Lernens (s. auch HILDEBRANDT und STREMPER 1975) Dabei ergaben sich bisher keine signifikanten Unterschiede.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurde nun die Frage nach der Abhängigkeit der Langzeitreaktionen von der Tageszeit der Reizexposition auf das erythropoetische System ausgedehnt. Zum Vergleich konnte dabei insbesondere die Arbeit von NUNHÖFER (1975) herangezogen werden, der das reaktive Verhalten der Erythropoese nach Aderlaß und Höhenreiz beim Menschen in seiner zeitlichen Struktur untersucht hatte. Als Reiz bot sich die intermittierende Unterdruckbehandlung an. Da sie jedoch für den Menschen ein gewisses Risiko bedeutet, wurde der Versuch im Sinne einer orientierenden Voruntersuchung mit Kaninchen durchgeführt.

II Methodik

1. Versuchsanordnung

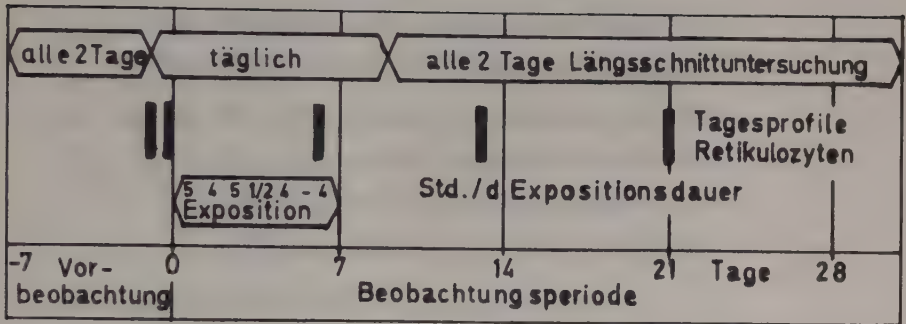
Bei insgesamt 9 Kaninchen wurde die Wirkung von 6 während einer Woche durchgeführten mehrstündigen Unterdruckexpositionen von 2500 m Nennhöhe am Verlauf von Retikulozytenzahl, Hämoglobingehalt und Körpergewicht untersucht. Die Expositionen erfolgten nach einer 7-tägigen Voruntersuchung in 4 Teilgruppen von 2, 2, 2 und 3 Tieren zu jeweils 4 verschiedenen Tageszeiten (Mitte der Expositionszeiten: 3.00 Uhr, 9.00 Uhr, 15.00 Uhr und 21.00 Uhr). Die Reaktionen wurden über insgesamt 31 Tage verfolgt, wobei die Messungen während der ersten 10 Tage täglich, danach 2-tägig für alle Tiere jeweils zur gleichen Tageszeit stattfanden. Darüberhinaus wurden bei allen Tieren am letzten bzw. vorletzten Tag der Vorbeobachtungszeit sowie am 6., 13. und 21. Tag der Beobachtungszeit durch viermalige Bestimmung die Tagesprofile der Retikulozyten kontrolliert.

Infolge technischer Störungen der Unterdruckkammer konnten die vorgesehenen Expositionsdauern nicht an allen Tagen eingehalten werden, sie wurden dann aber für alle Tiere gleichge-

halten. Der effektive Versuchsablauf ist zur besseren Übersicht in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

2. Versuchstiere

Von den insgesamt 9 Versuchstieren waren 8 männlich und 1 weiblich. 5 Kaninchen waren ca. 1 Jahr alt und wogen zwischen 4,1 und 5,1 kg, die übrigen 4 Tiere waren nur ca. 1/2 Jahr alt und wogen zwischen 2,8 und 3,2 kg. Ein hier nicht aufgeführtes Tier, das zur ersten Gruppe gehört hätte, war bereits während der Vorbeobachtungszeit infolge einer Verletzung ausgefallen. Ein weiteres Tier dieser ersten Gruppe zog sich am 21. Tag der Beobachtungszeit gleichfalls eine Sprungverletzung zu und mußte vorzeitig getötet werden. Für beide Ausfälle wurde etwa zwei Monate später nochmals an 2 Kaninchen gleichen Alters und Gewichtes der gleiche Versuchsablauf durchgeführt, so daß die volle Untersuchungsdauer von 4 älteren und 4 jüngeren Versuchstieren und ein verkürzter Reaktionsablauf von einem älteren Tier verfügbar waren. Aus technischen Gründen war es nicht vermeidbar, daß die älteren Kaninchen sich bereits 1 Woche vor Beginn der Vor-



VERSUCHSABLAUF

Abbildung 1: Schematischer Überblick über den Versuchsablauf einer tageszeitlich differenzierten Unterdruckexposition (2.500 m Nennhöhe) von 9 Kaninchen.

beobachtungszeit in den Einzelkäfigen des Institutes befanden, während die jüngeren Tiere erst einen Tag vor Beginn der Kontrolluntersuchungen in ihre Versuchskäfige eingesetzt werden konnten. Die Bezeichnung der Tiere erfolgte nach ihrer Altersklasse (A = alt, B = jung) und nach der Mitte der jeweiligen Expositionszeit (3, 9, 15, 21). Das Tier mit dem verkürzten Reaktionsablauf wurde zusätzlich mit x gekennzeichnet.

3. Untersuchungsmethoden

a. Unterdruckkammer

Als Unterdruckkammer diente eine "Bonner Klimakammer" älterer Bauart (Hersteller: Dr.-Ing. R. Schroedter, Bad-Godesberg-Mehlem) von $3,75 \text{ m}^3$ Rauminhalt mit einer Wasserring-Vakuum-Pumpe. Die Nennhöhe von 2.500 m wurde innerhalb von 30 min erreicht. Die jeweils beiden Versuchstiere wurden in ihren eigenen Käfigen in die Kammer gestellt. Die Rückkehr zum normalen atmosphärischen Druck wurde gleichfalls innerhalb von 30 min durchgeführt. Die Regulierung der Höhe erfolgte von Hand. Die Beobachtung durch das Sichtfenster der

Kammer ergab, daß sich die Tiere trotz des nicht unbeträchtlichen Betriebsgeräusches schnell an die Kammerumgebung gewöhnten und keine Zeichen von Erregung boten. Lediglich die Freßlust schien vermindert. Die Beleuchtung der Unterdruckkammer erfolgte dem Wechsel von Tag und Nacht entsprechend. Die Kammertemperatur wurde fortlaufend kontrolliert und zeigte nur geringe Abweichungen (bis zu 2°C) gegenüber der Raumtemperatur.

b. Zählung der Retikulozyten

Das Blut für die Retikulozytenzählung sowie für die Bestimmung des Hämoglobingehaltes wurde mittels einer Insulinspritze mit feiner Kanüle einer Ohrvene entnommen (0,25 ml), wozu das Versuchstier jeweils in einem speziellen Haltegefäß fixiert wurde. Die zur Längsschnittkontrolle vorgesehenen Blutentnahmen fanden jeweils zur gleichen Tageszeit für alle Tiere gemeinsam zwischen 11 und 12 Uhr statt. Die zusätzlichen Blutentnahmen zur Bestimmung des Tagesprofils der Retikulozyten wurden mit entsprechend geringeren Blutmengen um 6.00, 18.00 und 24.00 Uhr durchgeführt.

Zur Retikulozytenzählung wurden jeweils 0,025 ml Blut mit der Färbelösung in einem Reaktionsgefäß durch mehrmaliges Aufziehen mit der Pipette gemischt. Die Lösung bestand aus 1 % Brillantkresylblaulösung in physiologischer Kochsalzlösung, die im Verhältnis 1 : 1 mit Natriumzitratlösung versetzt war. Nach mindestens 30 min Färbezeit wurde ein Ausstrich von Hand auf einem Objektträger angefertigt und luftgetrocknet (vergl. NUNHÖFER 1975). Die Auszählung der Retikulozyten erfolgte unter dem Lichtmikroskop bei 1000-facher Vergrößerung. Dabei wurden nach dem Vorgehen von NUNHÖFER (1975) die Retikulozyten pro 5000 Erythrozyten bestimmt, wobei die Erythrozytenzahl pro Gesichtsfeld nur in jedem 5. Gesichtsfeld bestimmt und für die anderen 4 Felder jeweils als konstant angesehen wurde. Die Retikulozyten wurden in jedem Gesichtsfeld ausgezählt und außerdem nach der Stadieneinteilung I - IV nach HEILMEYER und WESTHÄUSER (1932) hinsichtlich ihres Alters differenziert. Für die weitere Auswertung wurden allerdings die Stadien I und II sowie III und IV zusammengefaßt.

c. Bestimmung des Hämoglobingehaltes

Zur Bestimmung des Hämoglobingehaltes wurde nach der Hämoglobin-Cyanid-Methode 0,02 ml Blut in 5 ml Hämoglobininlösung (Fa. Merck - Darmstadt) gegeben und die Extinktion bei 542 nm mit einem Photometer der Fa. Eppendorf gemessen.

d. Statistische Methodik

Mittelwerte $\bar{x}$ wurden arithmetisch berechnet:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i)}{n} \quad (1)$$

Die Standardabweichung s (mittlerer Fehler des Einzelmesswertes) errechnete sich nach der Formel:

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} \quad (2)$$

der Standardfehler s_M (mittlerer Fehler des Mittelwertes) gemäß

$$s_M = \frac{s}{\sqrt{n}} \quad (3)$$

Die Signifikanzprüfung von Mittelwertsdifferenzen erfolgte mit dem t-Test unter Zugrundelegung der Schranken der STUDENT- Verteilung (Wissenschaftliche Tabellen DOCUMENTA GEIGY 1960)

Zur Bestimmung der Periodendauern in den Schwan-
kungen der Meßwertverläufe wurden die Maxima
und Minima nach einmaliger Kurvenglättung durch
übergreifende Dreiermittlung festgelegt. Das
Vorgehen bei der übergreifenden Dreiermitte-
lung war wie folgt:

$$x_{n3} = \frac{\sum_{i=n-1}^{n+1} (x_i)}{3} \quad (4)$$

Zur Prüfung von Regressionen bestimmten wir
den orthogonalen Regressionskoeffizienten (a)
mit der Regressionskonstanten (b) nach den
Formeln:

$$a = \frac{\sum x_i y_i - \bar{y} \sum x_i}{\sum x_i^2 - \bar{x} \sum x_i} \quad (5)$$

$$b = \bar{y} - a\bar{x} \quad (6)$$

Die zugehörigen Korrelationskoeffizienten (r) errechneten sich nach der Formel:

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (7)$$

Die Signifikanz von r wurde gegen 0 geprüft (Wissenschaftliche Tabellen DOCUMENTA GEIGY 1960).

Die Signifikanzprüfung von Häufigkeitsverteilungen in Bezug auf ihre Abweichung von der Erwartungsverteilung führten wir mit dem χ^2 -Test unter Benutzung der einschlägigen Tabellenwerte durch:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(b_i - e_i)^2}{e_i} \quad (8)$$

Dabei ist b die beobachtete Häufigkeit und e die erwartete mittlere Häufigkeit je Klasse.

Sämtliche statistische Berechnungen wurden mit Hilfe eines fest programmierten elektronischen Tischrechners (SIGMATRON, Hersteller: DIEHL-Rechensysteme, Nürnberg) ausgeführt.

III. Ergebnisse

1. Der Reaktionsablauf nach intermittierender Unterdruckbelastung

a. Durchschnittlicher Verlauf der Messgrößen

Abbildung 2 zeigt den mittleren Verlauf von Retikulozytenzahl, Hämoglobingehalt und täglicher Gewichtsänderung aller 9 Versuchstiere. Während für die Darstellung von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt die individuellen Meßwerte zum Ausgleich interindividueller Niveauunterschiede in Prozent des Mittelwertes der Vorbeobachtungszeit umgerechnet werden konnten, mußte zur gemeinsamen Darstellung des Gewichtsverhaltens bei den unterschiedlichen alten Tieren die Abweichung der täglichen Gewichtsänderung von der mittleren individuellen Gewichtsänderung aller Versuchstage zugrundegelegt werden.

Die mittlere Retikulozytenzahl schwankt in der Vorbeobachtungszeit nur geringfügig. Sofort nach Beginn der Expositionen steigt sie steil an und erreicht am 2. Tag ihr erstes und absolutes Maximum. Dieser Anstieg auf fast

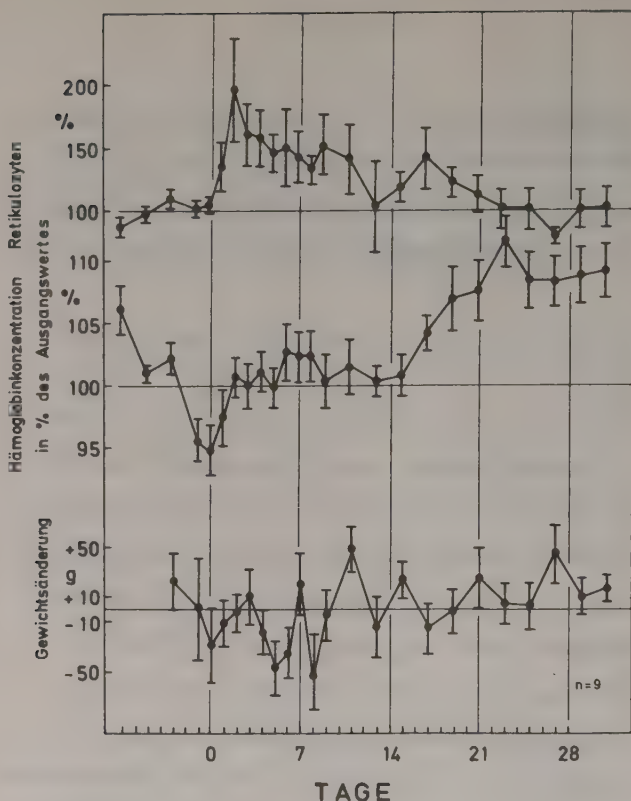


Abbildung 2: Mittlerer Verlauf von Retikulozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und täglicher Gewichtsänderung von allen neun Kaninchen vor, während und nach intermittierender Unterdruckexposition (2.500 m Nennhöhe: —) ohne Rücksicht auf die Tageszeit der Exposition. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte.

Ordinaten für Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration in Prozent des Mittelwertes aller Vorbeobachtungen, die Ordinate der täglichen Gewichtsänderungen stellt die absolute Abweichung vom individuellen Gesamtmittelwert dar.

200 % der mittleren Ausgangswerte ist statistisch signifikant ($p < 0,05$). Noch während der Expositionsperiode fällt die mittlere Retikulozytenzahl wieder ab und erreicht in wellenförmigem Verlauf von nicht gesicherter Amplitude mit Gipfelabständen von 7 bis 8 Tagen am 23. Beobachtungstag wieder das Ausgangsniveau.

Der mittlere Hämoglobingehalt fällt auffälliger Weise während der Vorbeobachtungszeit steil ab (um etwa 11 %), woran fast alle einzelnen Tiere, wenn auch in sehr unterschiedlichem Ausmaße, beteiligt sind (vgl. Abbildung 4). Nach Expositionsbeginn steigt der Hämoglobingehalt steil und gleichsinnig zur Retikulozytenzahl um 5,5 % an, bleibt dann aber für ca 13 Tage mit geringen Schwankungen auf ähnlichem Niveau und steigt erst nach dem 14. Beobachtungstag weiter stark an, um am 23. Tag das absolute Maximum zu erreichen. Danach bewegen sich die Werte auf einer Höhe, die etwas über dem Maximalwert der Vorbeobachtungsperiode liegt. Unter Berücksichtigung des ansteigenden Trends könnte man den Verlauf der mittleren Hämoglobinwerte auch als eine Doppelwelle von 14 Tagen Schwingungsdauer inter-

pretieren, wobei die Minima am 1. und 14. Tag, die Maxima im Bereich des 7. und 23. Tages liegen. Im Einzelfall zeigte allerdings nur die Hälfte der Tiere einen ähnlichen individuellen Verlauf der Hämoglobinkurve (vgl. Abb. 4).

Der Verlauf der mittleren relativen Gewichtsänderungen im unteren Teil der Abb. 2 zeigt demgegenüber schnellere Schwankungen. Die Gipfelabstände betragen während der ersten 15 Tage nach Expositionsbeginn etwa 4 Tage, danach aber bis zum Versuchsende bei kleiner werdenden Amplituden etwa 6 Tage. Während der Vorbeobachtungszeit wird die schon beschriebene Verminderung der Hämoglobinwerte von einer negativen Gewichtsänderung begleitet, die sich aber nach der ersten Unterdruckexposition umkehrt und dann in Form der geschilderten Schwankungen zunächst überwiegend im negativen Bereich weiterläuft, um schließlich in einen positiven Trend überzugehen.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß die Vorbeobachtungszeit bei dem größeren Teil der Tiere durch negative Gewichtsentwicklung und Abfall der Hämoglobinwerte gestört erscheint. Die Unterdruckbehandlung führt aber bereits nach

der ersten Exposition zu dem zu erwartenden Anstieg von Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration des Blutes. Die hämatopoetische Reaktion erreicht ihren Höhepunkt bereits nach der ersten Exposition und klingt dann trotz weiterer, wenn auch in der Dosis nicht immer gleichbleibender, Reizbelastung im Laufe von 3 Wochen wieder ab. Die bis zu diesem Zeitpunkt erreichte Hämoglobinerhöhung bleibt über dem Niveau der Ausgangswerte bestehen. Im mittleren Kurvenverlauf aller drei Meßgrößen finden sich Hinweise auf eine periodische Gliederung der Reaktion, deren Periodendauer allerdings sehr unterschiedlich ist.

b. Periodendauer

Abb. 3, 4 und 5 zeigen zunächst die individuellen Verlaufskurven von Retikulozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und relativer Gewichtsänderung von allen 9 Versuchstieren, und zwar geordnet nach der Tageszeit der Expositionen. Die Kurven sind sämtlich durch einmalige übergreifende Dreiermittelung geglättet, wozu im Bereich der 2-tägigen Meßintervalle die fehlenden Meßwerte jeweils interpoliert wurden.

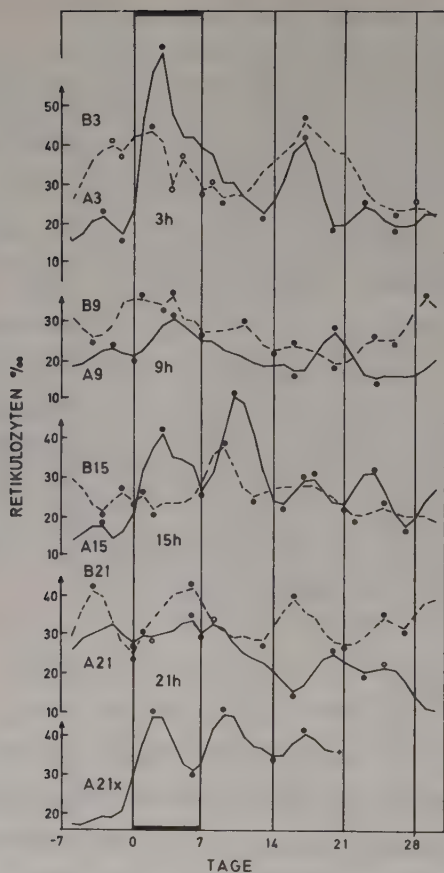


Abb. 3: Die individuellen Verlaufskurven der Retikulozytenzahl aller 9 Versuchstiere vor, während und nach intermittierender Unterdruckexposition (2.500 m Nennhöhe: —), gruppiert nach der Tageszeit der Expositionen. Zur Ausmessung der Periodendauern sind die Maxima und Minima markiert, wobei jeweils zwischen Hauptextremen (geschlossene Kreise) und Nebenextremen (offene Kreise) unterschieden wurde. Die Kurven wurden durch übergreifende Dreiermittlung einmal geglättet.

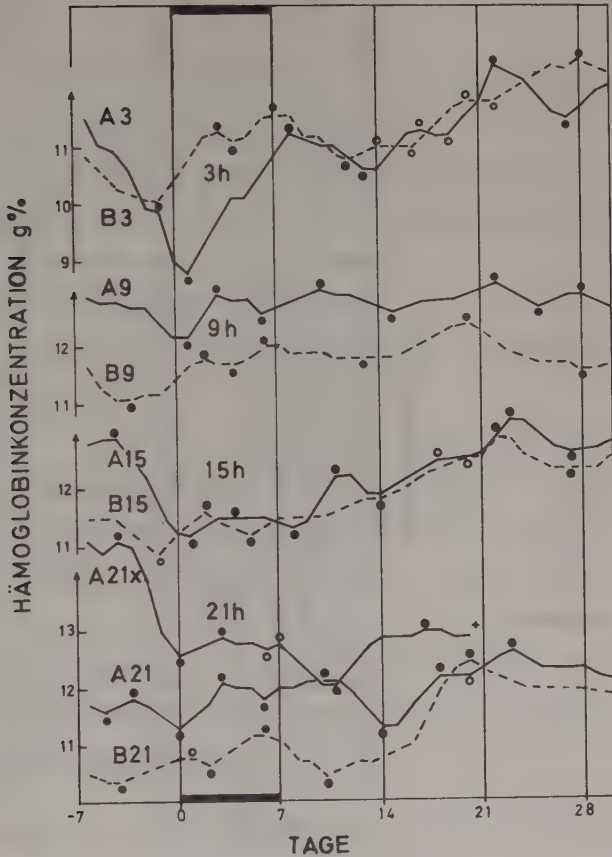


Abb. 4: Die individuellen Verlaufskurven der Hämoglobinkonzentration aller 9 Versuchstiere vor, während und nach intermittierender Unterdruckexposition (2.500 m Nennhöhe: —), gruppiert nach der Tageszeit der Expositionen. Zur Ausmessung der Periodendauern sind die Maxima und Minima markiert, wobei jeweils zwischen Hauptextremen (geschlossene Kreise) und Nebenextremen (offene Kreise) unterschieden wurde. Die Kurven wurden durch übergreifende Dreiermittlung einmal geglättet.

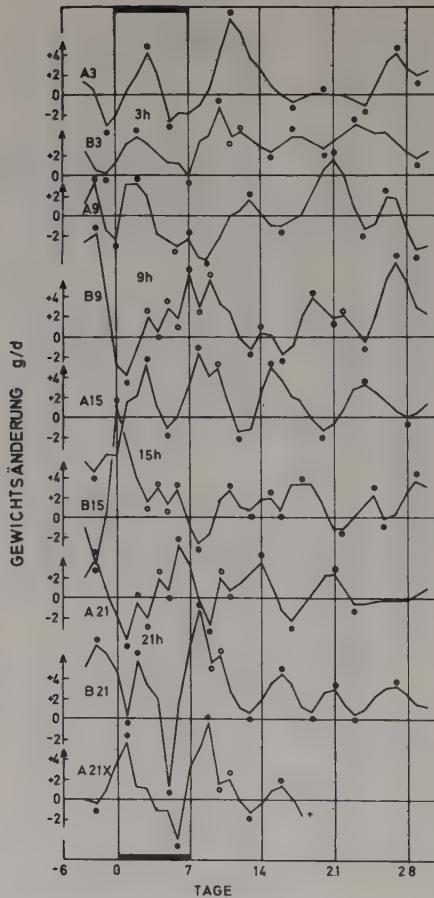


Abb. 5: Die individuellen Verlaufskurven der täglichen Gewichtsänderungen aller 9 Versuchstiere vor, während und nach intermittierender Unterdruckexposition (2.500 m Nennhöhe: —), gruppiert nach der Tageszeit der Expositionen. Zur Ausmessung der Periodendauern sind die Maxima und Minima markiert, wobei jeweils zwischen Hauptextremen (geschlossene Kreise) und Nebextremen (offene Kreise) unterschieden wurde. Die Kurven wurden durch übergreifende Dreiermittlung einmal geglättet.

Zur Ausmessung der Periodendauern wurden die Maxima und Minima in allen Einzelkurven markiert. Dabei wurde zur Unterscheidung großer und kleiner Wellen jeweils zwischen Haupt- und Nebenextremen unterschieden (vgl. die entsprechenden Symbole in den Abb. 3 - 5) und die Abstände zwischen ihnen getrennt ausgemessen.

Abb. 6 zeigt die Häufigkeitsverteilungen der Periodendauern für die drei Meßgrößen. Dabei wurden wegen des begrenzten Materials die Minima- und Maximaabstände der Haupt- und Nebengipfel zusammengefaßt und die gewonnenen Häufigkeiten auf die unterschiedlichen Erwartungshäufigkeiten jeder Klasse bezogen (relative Häufigkeiten).

Für alle drei Funktionsgrößen findet sich ein ausgeprägtes Häufigkeitsmaximum der Periodendauern im Bereich von 7 Tagen (6 - 8 Tagen). Bei den Retikulozyten grenzen sich ein weiteres, schwächeres Häufigkeitsmaximum bei der etwa doppelten Periodendauer, bei den Hämoglobinkonzentrationen ein starkes Maximum beim Doppelten und ein schwächeres beim Dreifachen der 7-tägigen Periodendauer ab. In den Verläufen der Körpergewichtsänderungen ist dagegen ein Neben-

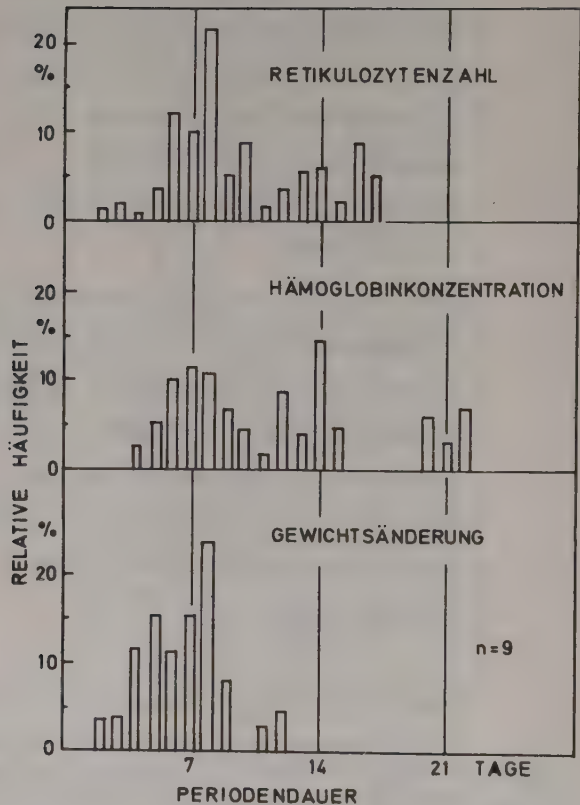


Abb. 6: Die Häufigkeitsverteilung der Periodendauern von Retikulozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und täglicher Gewichtsänderung aller 9 Versuchstiere bezogen auf die Erwartungswahrscheinlichkeit der jeweiligen Klasse.

maximum im Bereich von 4 - 5 Tagen Periodendauer zu sehen. Um weitere Einblicke in die zeitliche Gliederung der Reaktionsabläufe zu gewinnen, wurde in Abb. 7 die zeitliche Häufigkeitsverteilung der Maxima und Minima aus Abb. 3 - 5 untersucht. Die Verteilung wurde für die Haupt- und Nebenmaxima und -Minima auch getrennt geprüft und durch entsprechende graphische Unterscheidung dargestellt. Nur die Extremwertverteilung der Retikulozyten zeigt eine ins Auge fallende zeitliche Gliederung von etwa 7 Tagen, während die anderen Verläufe keine so ausgeprägte zeitliche Struktur erkennen lassen.

Zur näheren Prüfung wurden die zeitlichen Häufigkeitsverteilungen der Maxima und Minima ohne Unterscheidung der Amplitude systematisch in Perioden von unterschiedlicher Dauer addiert, und zwar im Bereich von 3 - 9 Tagen Periodendauer. Die gefundenen **mittleren Häufigkeitsperioden** wurden mit dem Chi-Quadrat-Test auf statistische Signifikanz geprüft (vgl. Methodik). Die Ergebnisse sind für alle drei Meßgrößen in Tab. 1 in Form der errechneten χ^2 - und p-Werte zusammengestellt. Dabei ergibt sich, daß praktisch nur in den Verläufen der Retikulozytenzahl eine 7-tägige Periodik statistisch gesichert nachgewiesen

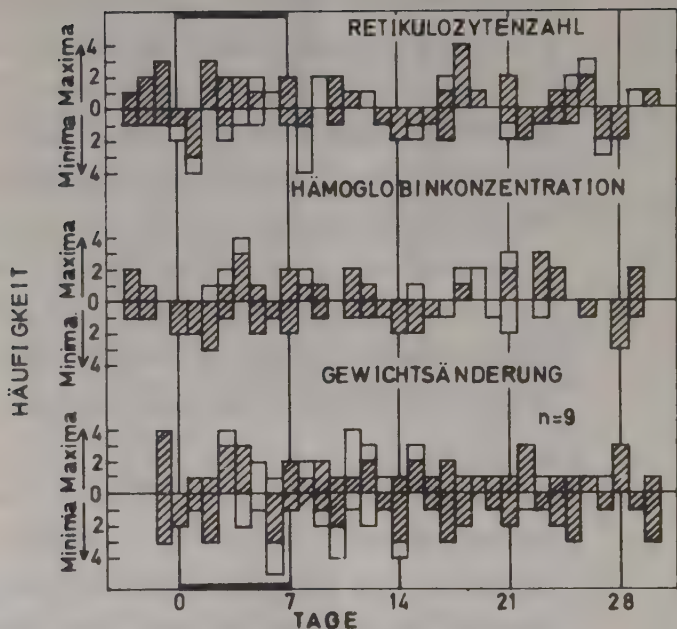


Abb. 7: Zeitliche Häufigkeitsverteilung der Maxima (nach oben) und Minima (nach unten) in den individuellen Verläufen von Retikulozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und täglicher Gewichtsänderung aller 9 Versuchstiere nach intermittierender Unterdruckbelastung von 2.500 m Nennhöhe (—). Es wurde hierbei zwischen Hauptextremen (schraffiert) und Nebextremen (offen) unterschieden.

Periodendaueranalyse:

Geprüfte Periodendauern (Tage)

	3	4	5	6	7	8	9
Retikulozyten					xx		
Maxima	1,08	5,88	0,25	1,53	13,5	13,1	4,9
Minima	0,45	2,24	3,35	6,8	xxx	7,6	6,24
					18,3		
Hämoglobin							
Maxima	0,84	6,68	8,84	3,6	8,5	11,7	6,06
Minima	1,4	0,65	3,24	3,92	10,46	6,7	6,7
Gewicht							
Maxima	0,3	2,66	1,25	4,02	3,5	4,02	3,47
Minima	0,36	xx	8,02	3,8	5,35	6,17	2,23

xx = $p < 0,05$

xxx = $p < 0,01$

Tabelle 1: Zusammenstellung der χ^2 - Werte aus der Periodendaueranalyse der zeitlichen Häufigkeitsverteilung der Maxima und Minima in den individuellen Verläufen von Retikulozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und relativer Gewichtsänderung von 9 Kaninchen. Die statistisch signifikanten Werte sind besonders gekennzeichnet.

werden kann, während für alle anderen Periodendauern in den Maxima- und Minimaverteilungen aller Meßwerte keine Signifikanz erreicht wurde. Lediglich bei den Minimaabständen der Gewichtsänderungen ließ sich noch eine 4-tägige Periode sichern.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß mit den beiden Verfahren, die hier zum Nachweis der periodischen Gliederung des Reaktionsablaufes verwendet wurden, nur für die individuellen Verläufe der Retikulozytenzahl eine Circaseptanperiodik (HALBERG & LEE 1974) sicher nachweisbar ist. Die einfache Intervallanalyse ergibt **aber** auch für die Verläufe von Hämoglobingehalt und relativer Gewichtsänderung eine Periodenhäufung dieser Größenordnung. Darüberhinaus finden sich weitere Periodenhäufungen bei der zwei- und/oder dreifachen Periodendauer im Gang des Hämoglobingehaltes sowie der Retikulozytenzahl, während im Verlauf der Gewichtsänderungen mit einer 4-tägigen Periodik auch kürzere als Circaseptanperioden gehäuft vorkommen.

c. Reaktive Änderungen der Retikulozytenzahl
und Einfluß der Ausgangslage

Da das Verhalten von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt in der Vorbeobachtungszeit sehr verschieden war, entstand die Frage, inwieweit diese verschiedenen Ausgangslagen einen Einfluß auf den Reaktionsverlauf und insbesondere auf den sehr verschiedenen Retikulozytenanstieg nach Expositionsbeginn hatten. Als Maß dieses Anstieges wählten wir die mittlere tägliche Änderung der beiden ersten Tage nach Expositionsbeginn in den individuellen Verläufen der Retikulozytenzahl.

Zunächst prüften wir die Abhängigkeit dieses initialen Retikulozytenanstieges vom absoluten Ausgangswert der Retikulozytenzahl, den wir als Mittel der beiden letzten Kontrollen während der Vorbeobachtungszeit bestimmten. Abb. 8 zeigt die gefundene Beziehung zwischen Ausgangslage und initialer Reaktion. Es besteht eine offensichtlich exponentielle Beziehung in der Weise, daß mit niedriger absoluter Ausgangslage die initiale Reaktion der Retikulozyten immer steiler wird. Im Bereich höherer Ausgangslagen kommt es dagegen überhaupt zu keiner merklichen

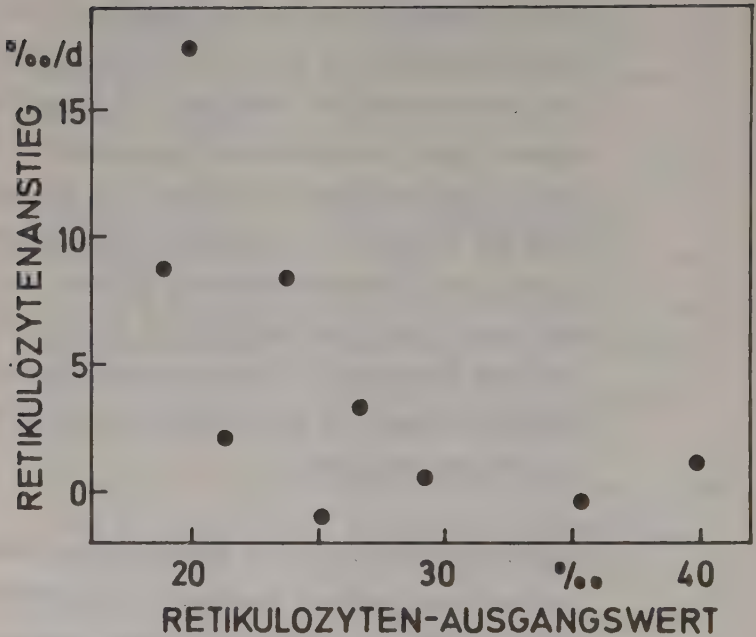


Abb. 8: Beziehung zwischen dem initialen Retikulozytenanstieg und dem Ausgangswert der Retikulozyten. Der initiale Retikulozytenanstieg wurde als mittlerer Anstieg der ersten beiden Tage nach Expositionsbeginn, der Ausgangswert als Mittelwert der beiden letzten Tage der Vorbeobachtungsperiode bestimmt.

Primärreaktion. Bei Umformung der Abszissenwerte in ihren natürlichen Logarithmus errechnet sich eine statistisch mit $p < 0,06$ bei $r = 0,6511$ gesicherte Korrelation dieser Ausgangswertbeziehung.

Anschließend untersuchten wir die Abhängigkeit des initialen Retikulozytenanstiegs vom Verhalten der Hämoglobinkonzentration in der Vorbeobachtungsperiode. Zwar ergab die Beziehung zwischen dem initialen Retikulozytenanstieg und dem absoluten Ausgangswert des Hämoglobins keine statistisch gesicherte Korrelation ($r = 0,342$), dafür konnte jedoch die Korrelation zwischen dem initialen Retikulozytenanstieg und dem in der Vorbeobachtungszeit erfolgten Hämoglobinabfall statistisch gut gesichert werden ($p < 0,01$), Abb. 9 zeigt diese Beziehung. Der Hämoglobinabfall wurde aus der geglätteten Kurve als Differenz des zweiten und letzten Tages der Vorbeobachtungsperiode bestimmt. Die positive Korrelation besagt, daß bei einem stärkeren Hämoglobinabfall in der Vorbeobachtungsperiode mit einem steileren Retikulozytenanstieg nach Expositionsbeginn zu rechnen ist. Bei konstanten Hämoglobinwerten der Vorbeobachtungsperiode erfolgt praktisch keine Reaktion im Verlauf der

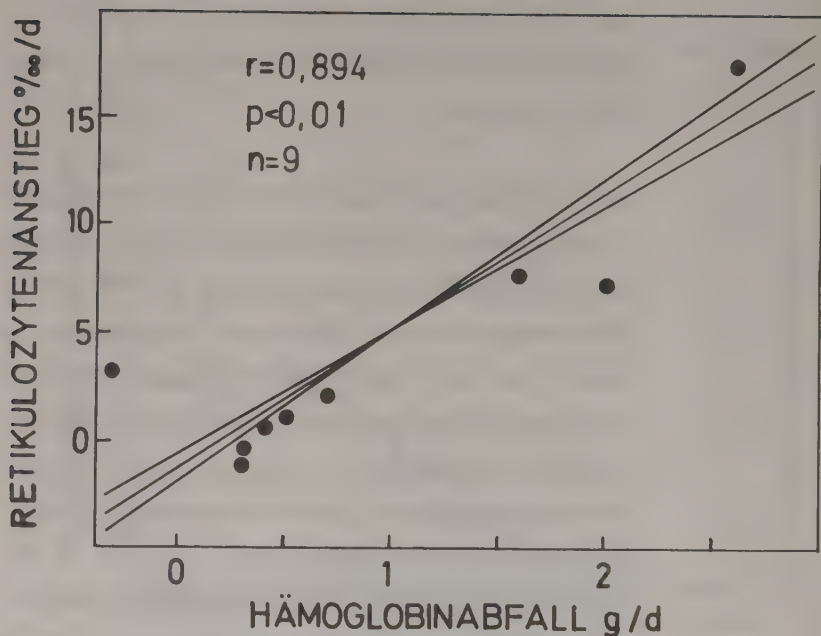


Abb. 9: Beziehung zwischen dem initialen Retikulozytenanstieg und dem Hämoblobinabfall in der Vorbeobachtungsperiode. Der Hämoblobinabfall wurde als die Differenz des zweiten und letzten Tages der Vorbeobachtungszeit bestimmt. Es sind beide Regressionsgeraden mit ihrer Ausgleichsgeraden wiedergegeben.

Retikulozyten.

Zusammenfassend ist also festzustellen, daß das Ansprechen der Hämatopoese bzw. von deren Ausschüttungsvorgängen sowohl von der absoluten Ausgangslage der Retikulozytenzahl als auch von der Änderungstendenz des Hämoglobinwertes in der Vorbeobachtungszeit abhängig ist. Dies geschieht in dem Sinne, daß generell bei erniedrigter bzw. abfallender Ausgangslage eine größere Reaktionsbereitschaft besteht und umgekehrt.

d. Initialreaktion und weiterer Reaktionsverlauf

Da nach den Vorerfahrungen am Menschen von NUNHÖFER (1975) anzunehmen war, daß Ausmaß und Dynamik der Initialreaktion auch den weiteren Reaktionsablauf beeinflussen, haben wir diese Frage besonders geprüft. In Abb. 10 sind zunächst zwei Beispiele für die individuellen Verläufe von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt von Versuchstieren dargestellt, die sich im Ausmaß der Initialreaktion der Retikulozytenzahl sehr stark unterscheiden. Dabei wird deutlich, daß nach starker Initialreaktion beide Meßwerte im wesentlichen parallelen Schwankungen im weiteren Verlauf unterliegen, während nach minimaler Initialreaktion Retikulozyten und Hämoglobingehalt im weiteren Verlauf eher gegensinnige Schwankungen zeigen.

Zur quantitativen Prüfung dieser Zusammenhänge am Gesamtmaterial wurden die Beziehungen zwischen den individuellen Verläufen von Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration korrelationsstatistisch bestimmt. Dabei mußten zur Eliminierung der unterschiedlichen Trends die Kurven jeweils differenziert, d. h. in Kurven der Tag - zu - Tag - Änderungen umgerechnet werden. Das Ergebnis zeigt Abb. 11, in der die gefundenen Korrelations-

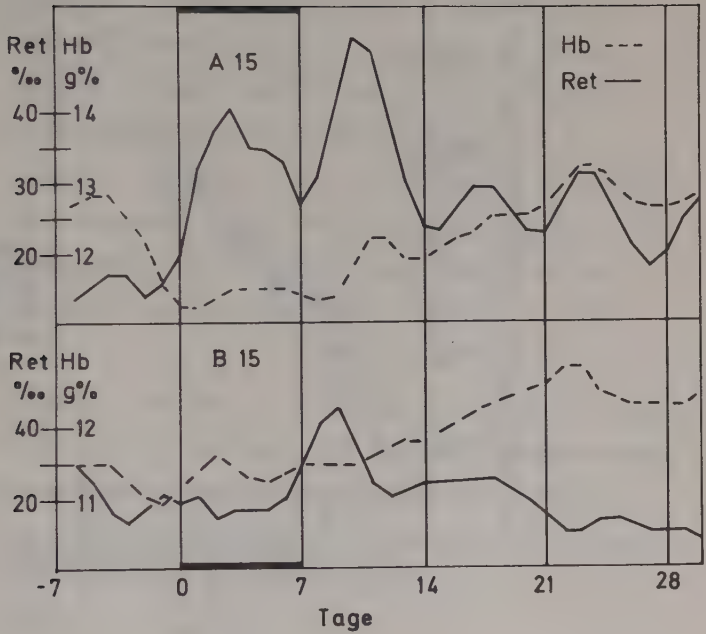


Abb. 10: Zwei Beispiele für einen überwiegend gleichsinnigen bzw. gegensinnigen Verlauf von Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration nach intermittierender Unterdruckexposition (2.500 m Nennhöhe: —).

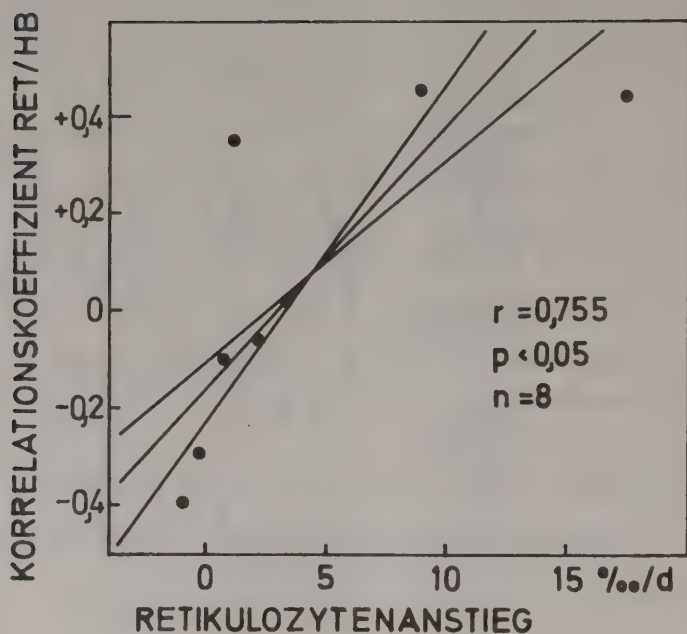


Abb. 11: Beziehung zwischen dem initialen Retikulozytenanstieg und dem Korrelationskoeffizienten für die Korrelation zwischen den individuellen Verläufen von Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration. Es sind die beiden Regressionsgeraden mit ihren Ausgleichsgeraden dargestellt.

koeffizienten für die einzelnen Tiere in Abhängigkeit von dem Ausmaß der Initialreaktion der Retikulozytenzahl aufgetragen sind. Es findet sich eine statistisch gut gesicherte Korrelation in dem Sinne, daß, je stärker die Initialreaktion ausfällt, umso straffer die gleichsinnige Phasenbeziehung im Verlauf von Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt wird, während umgekehrt bei geringen bzw. fehlenden Initialreaktionen eine zunehmende Tendenz zu gegenläufiger Phasenbeziehung zwischen den beiden Meßgrößen im Reaktionsablauf besteht.

Zusammenfassend ergibt sich also, daß die Dynamik der Initialreaktion auch für die Phasenbeziehung der beiden Blutparameter im weiteren Verlauf maßgebend ist, wodurch zugleich eine Abhängigkeit der gesamten Reaktionscharakteristik von der Ausgangslage besteht.

e. Die reaktiven Änderungen der Hämoglobinkonzentration

Um den Einfluß der wiederholten Unterdruckexpositionen auf die Hämoglobinkonzentration beurteilen zu können, wurde für jedes Tier die Regression des Messwertverlaufes während der ganzen 31-tägigen Beobachtungsperiode bestimmt. Um weiterhin die mittlere Steilheit der Änderungen unabhängig von den Amplituden der überlagerten Schwankungen beurteilen zu können, wurde als Regressionsmaß nicht der Regressionskoeffizient, sondern der Quotient aus Regressionskoeffizient und Korrelationskoeffizient gewählt, der identisch ist mit dem Quotient der Streuung über beiden Koordinatenachsen (σ_y/σ_x) (sog. Ausgleichsgerade SALINGER 1926).

In Abb. 12 sind die so gefundenen mittleren täglichen Änderungsrichtungen der Hämoglobinkurven in Abhängigkeit von der individuellen Ausgangslage des Hämoglobins (Mittel der beiden letzten Vorbeobachtungstage) dargestellt. Es besteht eine statistisch gesicherte Korrelation in dem Sinne, daß der Hämoglobingehalt nach der Unterdruckexposition umso stärker ansteigt, je niedriger die Ausgangslage war. Bemerkenswert ist, daß die

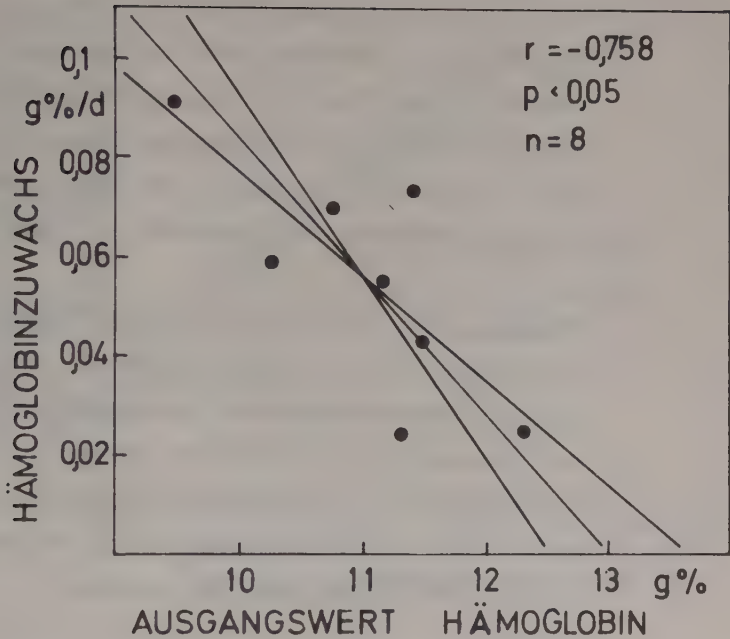


Abb. 12: Beziehung zwischen dem mittleren täglichen Hämoglobinzuwachs der einzelnen Versuchstiere und dem Ausgangswert der Hämoglobinkonzentration nach intermittierender Unterdruckbelastung von 2.500 m Nennhöhe. Eingezeichnet wurden die beiden Regressionsgeraden mit ihrer Ausgleichsgeraden.

Ausgleichsgerade dieser Beziehung die Abszisse bereits bei einem Hämoglobingehalt von 13g% schneidet. Dies bedeutet, daß bei Ausgangslagen oberhalb dieser Grenze kein weiterer Zuwachs, sondern vielmehr eine Abnahme des Hämoglobingehaltes erwartet werden muß. Diese Grenze stellt also gewissermaßen den "Zielwert" der Reaktion dar.

In Abb. 13 ist die mittlere tägliche Änderung der Hämoglobinwerte in Abhängigkeit von der initialen Retikulozytenreaktion dargestellt. Die statistisch gesicherte Korrelation besagt, daß - erwartungsgemäß - mit zunehmender Steilheit des initialen Retikulozytenanstieges ein stärkeres Ansteigen der Hämoglobinwerte erfolgt.

Der reaktive Verlauf der Hämoglobinwerte weist demnach eine doppelte Abhängigkeit auf: zum einen vom Ausgangswert des Hämoglobins selbst, zum anderen von der Steilheit des initialen Retikulozytenanstieges. Letzterer zeigte schon in Abb. 9 eine Abhängigkeit von dem Hämoglobinabfall in der Vorbeobachtungszeit. Für den Hämoglobinverlauf ergab sich eine allerdings noch nicht signifikante Abhängigkeit vom vorausgegangenen Hämoglobinabfall ($r = 0,57$). Insgesamt wird im Sinne eines Zielwertes eine Hämoglobinkonzentration von 13g% angesteuert.

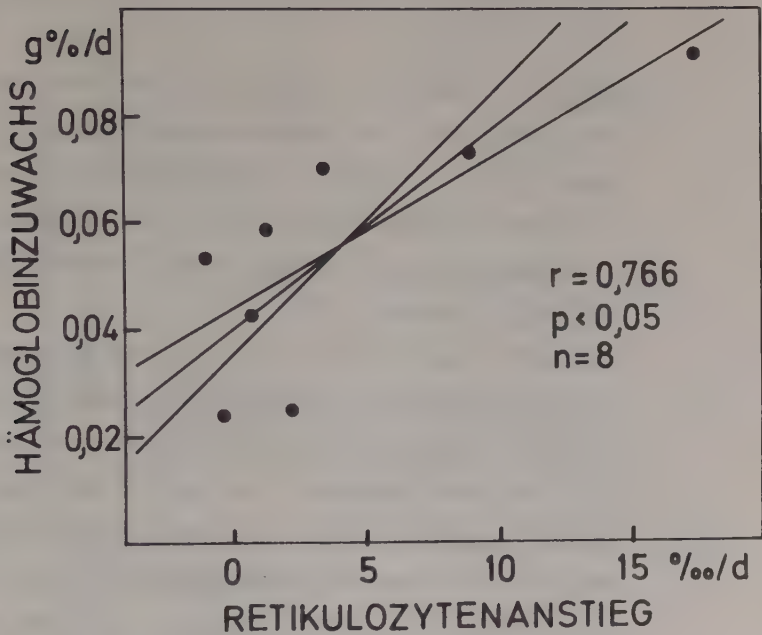


Abb. 13: Beziehung zwischen dem mittleren täglichen Hämoglobinzuwachs der einzelnen Versuchstiere und dem initialen Retikulozytenanstieg nach intermittierender Unterdruckexposition von 2.500 m Nennhöhe. Eingezeichnet wurden die beiden Regressionsgeraden mit ihrer Ausgleichsgeraden.

- f. Änderung des Tagesprofils der Retikulozyten im Reaktionsverlauf

Abb. 14 zeigt den mittleren Tagesverlauf der Retikulozyten in den verschiedenen Stadien des Experimentes. Für diese Zusammenfassung wurden die Änderungen der Retikulozyten von Meßtermin zu Meßtermin in Prozent der individuellen Tagesamplitude ausgedrückt.

Vor Exposition besteht ein deutlicher Tagesgang mit dem **Hauptanstieg** nachmittags zwischen 12 und 18 Uhr. Er unterscheidet sich signifikant ($p < 0,01$) von dem Hauptabfall in den frühen Morgenstunden zwischen 0 und 6 Uhr. Nach Exposition wird der mittlere Tagesgang stark verändert und ist statistisch nicht mehr signifikant nachzuweisen. Die Mittelwertsdifferenz aller Meßwerte überschreitet in keinem Fall mehr das 95 % Signifikanz-Niveau. Rein formal zeichnen sich eine zunehmende Phasenverschiebung und die Ausbildung eines zweiten Maximums ab.

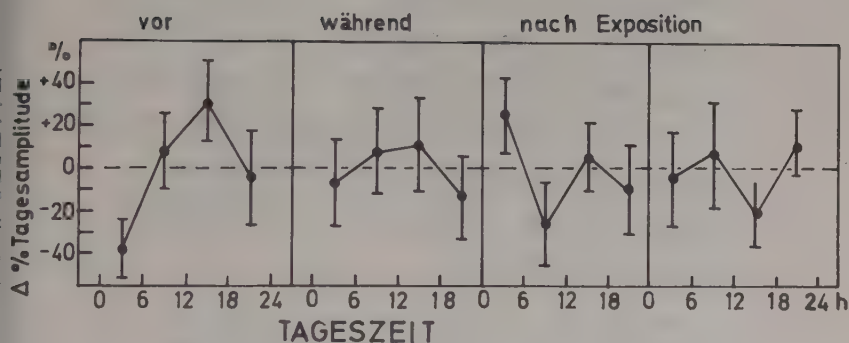


Abb. 14: Mittlerer Tagesgang der Retikulozyten vor, während und nach intermittierender Unterdruckexposition von 2.500 m Nennhöhe in Abhängigkeit von der Ortszeit. Es wurden die pro 6 Stunden erfolgten Änderungen der Retikulozytenzahl in % der Tagesgesamtamplitude im Mittelwert dargestellt. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte.

2. Einfluß der Tageszeit der intermittierenden Exposition

a. Individueller Gesamtverlauf der Meßgrößen

In Abb. 3 und 4 waren die individuellen Verläufe von Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration in der Reihenfolge der Expositions-Tageszeiten paarweise angeordnet worden. Wegen der geringen Fallzahl und den z. T. recht verschiedenen Verlaufsformen innerhalb der Gruppen erscheint es sinnvoller, den Vergleich der Paare direkt und nicht anhand von Mittelwertskurven durchzuführen.

Bei den um 3 und 15 Uhr exponierten Tieren zeigen sich besonders deutliche Unterschiede. Während die um 3 Uhr exponierten Tiere in den Retikulozytenkurven eine ausgeprägte 14 - 15-tägige Periodik erkennen lassen, dominiert dagegen bei den um 15 Uhr exponierten eine Periodendauer von 7 - 8 Tagen. In den Hämoglobinverläufen treten bei den Ersteren gegenüber den Letzteren auch wesentlich stärkere Schwankungen in Erscheinung.

Die beiden anderen Gruppen zeigen nicht so einheitliche Verlaufsformen. Bei der 9-Uhr-Gruppe fällt jedoch in den Kurven der Retikulozyten der relativ reaktionsarme Verlauf auf.

b. Periodendauer

Abb. 15 gibt anhand der mittleren Periodendauern einen Überblick über das periodische Verhalten von Retikulozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Gewichtsänderung. Hierbei sind die Periodendauern der Maxima und Minima gemeinsam erfaßt worden. Bei Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration ergeben sich keine einheitlichen Unterschiede in Abhängigkeit von den verschiedenen Expositions-Tageszeiten, obwohl statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den zu verschiedenen Tageszeiten exponierten Tieren jeder der beiden Gruppen bestehen. Im Gewichtsverhalten scheint dagegen eher eine systematische Beziehung zur Tageszeit vorzuliegen. Sowohl die alten Tiere (Gruppe A) wie auch die jungen (Gruppe B) zeigen bei Exposition um 3 Uhr die längsten Periodendauern und - allerdings etwas abweichend - um 21 Uhr bzw 15 Uhr die kürzesten Periodendauern.

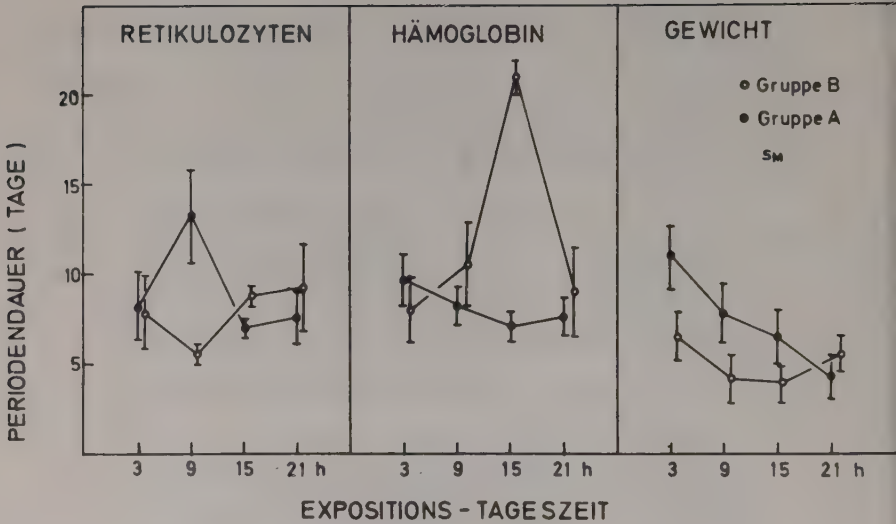


Abb. 15: Mittlere Periodendauer aus Maxima und Minima im Reaktionsverlauf von Retikulozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Gewichtsverhalten von 8 Kaninchen nach intermittierender Unterdruckbelastung in Abhängigkeit von 4 verschiedenen Expositions-Tageszeiten (3, 9, 15 und 21 Uhr).

c. Reaktive Veränderungen der Retikulozytenzahl
und Ausgangslage

Abb. 16 (oben) stellt die Beziehung der individuellen Ausgangswerte der Retikulozytenzahl zu den einzelnen Expositions-Tageszeiten dar. Hierbei treten das allgemein erhöhte Niveau und die etwas stärkeren Unterschiede bei der Gruppe der jungen Tiere (B) gegenüber den alten Kaninchen (A) hervor. Abb. 8 zeigt den Einfluß der Ausgangslage der Retikulozytenzahl auf ihren initialen Anstieg nach Expositionsbeginn. Um diesen Einfluß zu eliminieren, wurde für Abb. 16 (Mitte) die Abweichung des initialen Retikulozytenanstieges von dieser mittleren Ausgangswertbeziehung unter Berücksichtigung der logarithmischen Funktion berechnet. In beiden Altersgruppen zeigt sich nun mit geringer Phasendifferenz ein deutlicher Tagesgang in Anhängigkeit von den einzelnen Expositions-Tageszeiten. Die stärkste Tendenz zu überschießender Reaktion besteht in beiden Altersgruppen übereinstimmend um 3 Uhr, die schwächsten Reaktionen finden sich um 9 Uhr (Gruppe A) bzw. um 15 Uhr (Gruppe B). Faßt man die beiden zeitlich gemeinsam exponierten Tiere zusammen, so besteht im t-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den um 3 Uhr und

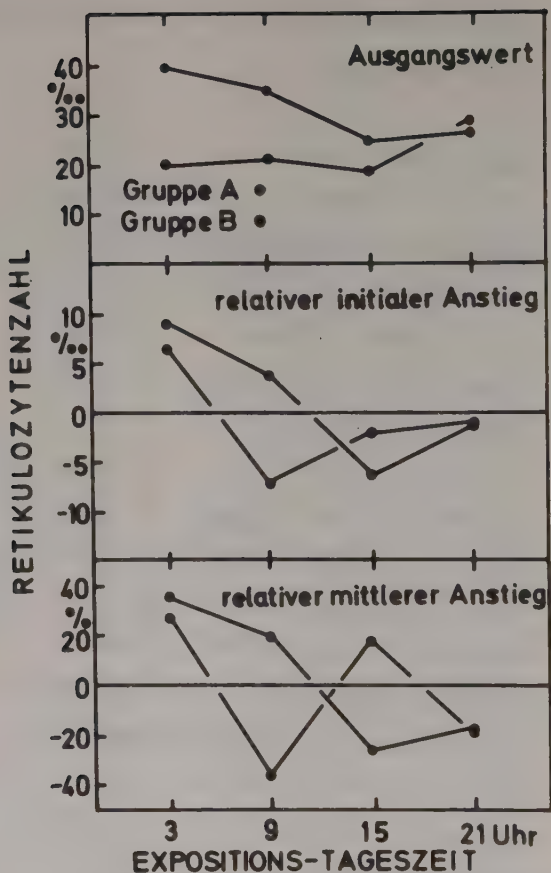


Abb. 16 (oben):

Die individuellen Ausgangswerte der Retikulozytenzahl von 8 Kaninchen vor Beginn einer intermittierenden Unterdruckexposition in ihrer Zuordnung zu den Tageszeiten der jeweiligen Exposition.

Abb. 16 (Mitte):

Die Abweichung des initialen Retikulozytenanstieges von der mittleren Beziehung zum Ausgangswert in Abhängigkeit von der Tageszeit.

Abb. 16 (unten):

Die Abweichung des mittleren Retikulozytengesamtanstieges von der mittleren Beziehung zum Ausgangswert in Abhängigkeit von der Tageszeit der Exposition. Der Retikulozytengesamtanstieg wurde als Mittelwert aller Retikulozytenwerte nach Expositionsbeginn bestimmt und in % der mittleren individuellen Ausgangslage umgerechnet.

den um 15 Uhr exponierten Tieren ($t = 5,25$; $p < 0,05$).

Abb. 16 (unten) zeigt den Einfluß der Expositions-Tageszeit auf die Gesamtgröße der Reaktion der Retikulozyten. Als Indikator dieser Gesamtreaktion wurde der Mittelwert aller Retikulozytenwerte in % des jeweiligen Mittelwertes der Vorbeobachtungszeit gewählt. Es zeigte sich hierbei zunächst eine mit $r = 0,77$ und $p < 0,05$ statistisch signifikante Beziehung zwischen dem mittleren Retikulozytenanstieg und dem Ausgangswert der Retikulozytenzahlen. Um den Einfluß dieses Ausgangswertes zu eliminieren, wurde wie oben für jedes Kaninchen die Abweichung des mittleren Anstieges von der Ausgleichsgeraden dieser Korrelation bestimmt und in Abb. 16 (unten) dargestellt. Hierbei zeigt sich, mit Ausnahme des um 15 Uhr exponierten Tieres der Gruppe A, der gleiche Einfluß der Expositions-Tageszeit wie in Abb. 16 (Mitte). Bei den um 3 Uhr exponierten Kaninchen findet sich wiederum der relativ stärkste mittlere Anstieg, die schwächsten Reaktionen zeigen sich bei den um 9 Uhr (Gruppe A) bzw. 15 Uhr (Gruppe B) exponierten Versuchstieren. Die um 3 Uhr und 15 Uhr exponierten Tierpaare unterscheiden sich jedoch nicht signifikant.

d. Reaktive Änderungen des Hämoglobins und Ausgangslage

Abb. 17 (oben) zeigt die Zuordnung der Ausgangswerte der Hämoglobinkonzentration zu den Expositions-Tageszeiten. Der Ausgangswert wurde wiederum als Mittelwert der beiden letzten Vorbeobachtungstage bestimmt. Es ergibt sich ein Tagesgang in der Art, daß die Tiere mit den niedersten Ausgangswerten um 3 Uhr, diejenigen mit den höchsten Werten um 9 Uhr zu Exposition in die Kammer kamen.

Abb. 17 (Mitte) gibt die Abhängigkeit des initialen Hämoglobinanstieges von den einzelnen Expositions-Tageszeiten. Sie gleicht **Abb. 16** (Mitte) deutlich, indem bei den um 3 Uhr exponierten Tieren wiederum der steilste Anstieg zu verzeichnen ist. Die schwächsten Reaktionen finden sich dagegen jeweils 6 Stunden später, d. h. um 15 Uhr (Gruppe A) und 21 Uhr (Gruppe B). Der Unterschied der Mittelwerte bei den um 3 Uhr und 15 Uhr exponierten Tieren ist mit $t = 5,19$, $p < 0,05$ ebenfalls statistisch signifikant. Der Einfluß der Ausgangslage der Hämoglobinkonzentration kann in diesem Fall - im Gegensatz zur Initialreaktion der Retikulozytenzahl - vernachlässigt werden, da die Korrelation zwischen Ausgangslage und Initialreaktion im Verlauf der Hämoglobinkonzentration mit $r = -0,421$ nicht statistisch signifikant ist.

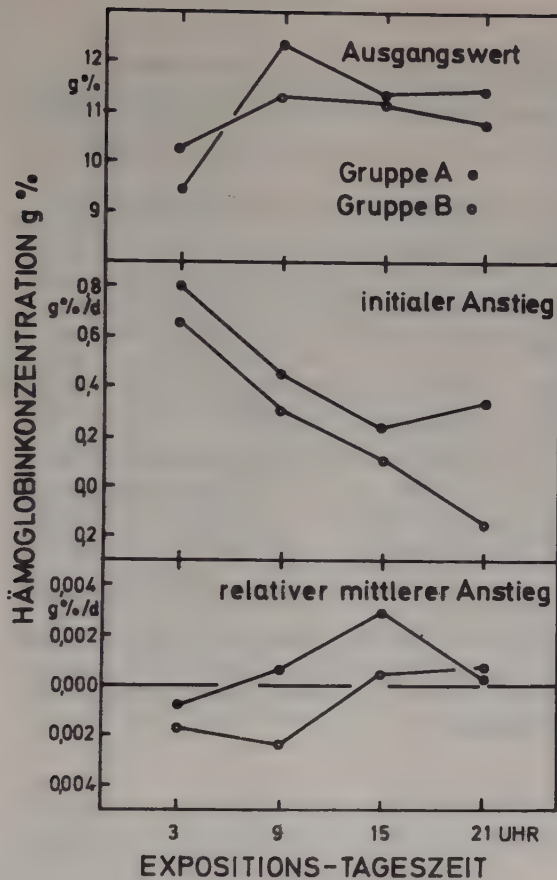


Abb. 17 (oben) : Individuelle Ausgangswerte der Hämoglobinkonzentration von 8 Kaninchen vor Beginn einer intermittierenden Unterdruckexposition in ihrer Beziehung zur Tageszeit der Exposition.

Abb. 17 (Mitte) : Initialer mittlerer Anstieg der Hämoglobinkonzentration in den beiden ersten Tagen nach Beginn einer intermittierenden Unterdruckexposition.

Abb. 17 (unten) : Abweichung des mittleren täglichen Hämoglobinzuwachses nach Expositionsbeginn bis zum Ende der Beobachtungszeit von der mittleren Beziehung zum Ausgangswert der Hämoglobinkonzentration.

Abb. 17 (unten) stellt nun die Beziehungen zwischen der Gesamtreaktion der Hämoglobinkonzentration und den 4 Expositionszeitpunkten dar. In Abb. 12 wurde der Einfluß der Ausgangslage der Hämoglobinkonzentration auf den gesamten mittleren täglichen Hämoglobinzuwachs nach Reaktionsbeginn dargestellt. Um diesen Einfluß zu eliminieren, wurde für Abb. 17 (unten) die Abweichung von dieser Ausgangswertbeziehung berechnet. Wie in Abb. 16 (unten) sind die Mittelwertsdifferenzen der 4 verschiedenen Tierpaare nicht signifikant. Somit scheint - wie im Verlauf der Retikulozytenzahlen - der Einfluß der Expositionstageszeit nur den Reaktionsbeginn, jedoch nicht die Gesamtreaktion der Hämoglobinkonzentration zu beeinflussen.

e. Änderungen des Tagesprofiles der Retikulozyten
im Reaktionsverlauf

Um den Einfluß der Tageszeit der Expositionen auf den Tagesgang der Retikulozytenzahl zu untersuchen, sind in Abb. 18 (links) die mittleren Tagesprofile aller drei Untersuchungs-
termine nach Beginn der Exposition für die zu verschiedenen Tageszeiten exponierten Tiere zusammengefaßt und dem mittleren Tagesprofil sämtlicher Versuchstiere vor Beginn der Unterdruckexposition gegenübergestellt. Für diese Zusammenstellung wurde wiederum die Änderung der Retikulozyten pro jeweils 6 Stunden in Prozent der Tagesgesamtamplitude zugrundegelegt.

Während die 3-Uhr-Gruppe keine wesentliche Änderung im formalen Ablauf des Tagesganges aufweist, sind alle übrigen Gruppen bis zur völligen Phasenumkehr (bei den um 15 Uhr exponierten Tieren) verändert. Bei der 9-Uhr-Gruppe zeigt sich zudem noch ein zweites Maximum als Hinweis auf eine Frequenzmultiplikation. (Lit.- Übersicht s. HILDEBRANDT et. al. 1974) Insgesamt scheint nach Exposition eine völlige Dissoziation der anfangs einheitlich verlaufenden Tagesgänge zu erfolgen. Sieht man jedoch bei den einzelnen

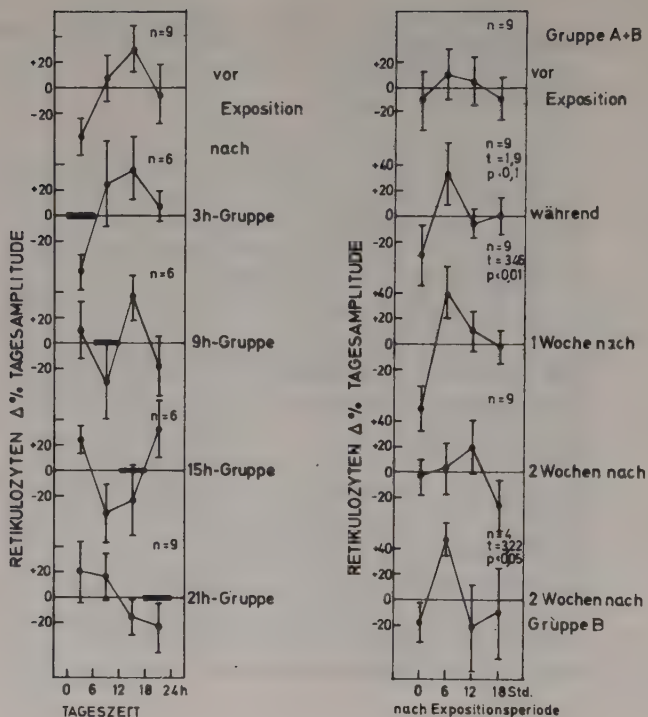


Abb. 18 (links): Mittlerer Tagesgang der Retikulozytenzahl vor und nach intermittierender Unterdruckexposition (2.500 m Nennhöhe: —) in Abhängigkeit von der Ortszeit. Vor Exposition wurden alle Tiere zusammengefaßt, danach erfolgte die Zusammenfassung in 4 Teilgruppen nach der Expositions-Tageszeit unter Berücksichtigung aller 3 Stichtage.

Abb. 18 (rechts): Mittlerer Tagesgang der Retikulozyten vor während und nach intermittierender Unterdruckexposition in Abhängigkeit von der jeweiligen Expositionsperiode. Die Zusammenfassung erfolgte jeweils für alle 9 Versuchstiere, 2 Wochen nach Exposition zusätzlich für die jungen Tiere der Gruppe I. Der Tagesgang bezieht sich auf die Änderung der Retikulozyten pro 6 Stunden in % der jeweiligen Tagesamplitude. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte.

Gruppen auf die Beziehung zwischen Phasenlage und Expositionszeitpunkt (beachte die schwarzen Balken in Abb. 10), so ergibt sich für alle Kaninchen ein einheitliches Verhalten. Es besteht nämlich während der Expositionszeit im Tageslauf jedesmal ein Retikulozytenabfall, auf den in den nächsten 6 Stunden ein steiler Anstieg folgt. Dieser Anstieg war für die 3 und 9 Uhr - Gruppe nur mit $p < 0,10$ zu sichern. Für die beiden anderen Gruppen ergab sich allerdings nur ein $p < 0,20$.

Aus Abb. 18 (rechts) kann abgelesen werden, wie lange der Einfluß der Expositions-Tageszeit auf das Tagesprofil der Retikulozyten anhielt. Dazu wurden für jeden Stichtag, an dem ein Tagesprofil angefertigt worden war, die wie oben berechneten Tagesgänge aller 9 Tiere in Abhängigkeit von der Expositions-Tageszeit zusammengefaßt, d. h. alle 0, 6, 12 und 18 Stunden nach Beendigung der täglichen Expositionsperiode gemessenen Änderungen der Retikulozytenzahlen wurden gemittelt. Während die Prägung des Tageslaufes der Retikulozyten im Sinne einer Synchronisation durch den Reiz am Ende der Expositionsperiode noch relativ schwach ist ($p < 0,10$), zeigt sie sich eine Woche später wesentlich aus-

geprägter und statistisch gut gesichert ($p < 0,01$). Nach einer weiteren Woche ist diese Veränderung im Mittel aller 9 Tiere stark zurückgegangen und kaum noch nachweisbar. Werden zu diesem Zeitpunkt jedoch nur die jungen Tiere zusammengefaßt, so ergibt sich immer noch ein statistisch gesicherter Einfluß im Sinne einer Synchronisation ($p < 0,05$).

Aus der Literatur ist bekannt, daß eine Umsynchronisation des Tagesganges mit einer Amplitudendämpfung einhergeht (ASCHOFF 1959).

Deshalb wurde für Abb. 19 zu

jedem Stichtag der Mittelwert aller Tagesamplituden gebildet. Aus der Abbildung geht hervor, daß eine Woche nach Expositionsbeginn noch keine wesentliche Änderung der mittleren Tagesamplitude eingetreten ist. Dagegen ergibt sich eine Woche später eine mit $p < 0,10$ statistisch schwach signifikante Dämpfung, die nach einer weiteren Woche nicht mehr so ausgeprägt ist. Es liegt also zum Zeitpunkt der stärksten Synchronisation durch den Unterdruckreiz die größte Dämpfung vor. Bei Betrachtung der individuellen Amplituden zeigten überdies die um 15 Uhr exponierten Tiere, bei denen die Phasenverschiebung am stärksten ausgebildet war, zu diesem Zeitpunkt die niedrigsten Tagesamplituden. Dies ist zumindest ein Hinweis

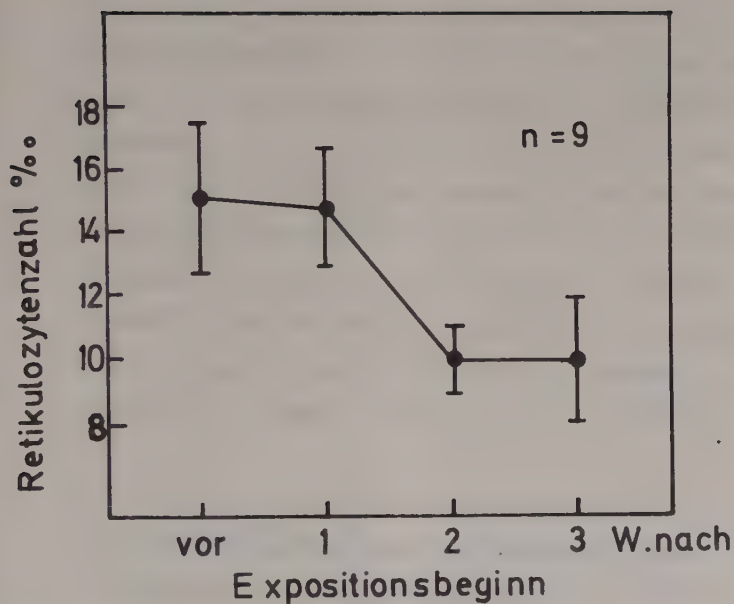


Abb. 19: Mittlere Tagesamplitude der Retikulozytenzahl von 9 Kaninchen vor und 1, 2 und 3 Wochen (W.) nach Beginn einer intermittierenden Unterdruckexposition. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte.

für einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Umsynchronisation und dem Grad der Amplitudendämpfung des Tagesganges der Retikulozyten.

f. Zusammenfassung der Ergebnisse zum Einfluß
der Expositions- Tageszeit

Insgesamt ergaben sich eine Reihe von Unterschieden im Reaktionsverlauf in Abhängigkeit von den Expositions- Tageszeiten. So zeigten die um 3 Uhr exponierten Tiere gegenüber den anderen Kaninchen die **niedrigsten** Ausgangswerte der Hämoglobinkonzentration, den stärksten initialen Retikulozytenanstieg und größten Hämoglobinzuwachs, eine ausgeprägte 14-tägige Periodendauer im Verlauf der Retikulozyten und die größte mittlere Periodendauer im Gewichtsverlauf. Die gegensinnigen Extremauslenkungen fanden sich für alle genannten Größen bei den um 15 und 21 Uhr exponierten Tieren.

Ein von der individuellen Ausgangslage der Retikulozytenzahlen bzw. der Hämoglobinkonzentration unabhängiger Einfluß der Expositions- Tageszeit konnte für den initialen Anstieg der Retikulozytenzahlen und der Hämoglobinkonzentration nachgewiesen werden; bezüglich der Gesamtreaktion der Retikulozytenzahlen ließ er sich weniger eindeutig darstellen. Auf den mittleren Gesamtanstieg der Hämoglobinkonzentration schien die Expositions- Tageszeit bei Berücksichtigung

der individuellen Ausgangslagen keinen
Einfluß zu haben .

Im tagesperiodischen Verhalten zeigte sich
eine synchronisierende Wirkung des Expositions-
zeitpunktes ,die 1 - 2 Wochen über das Ende
der Expositionsperiode anhielt und mit einer
Amplitudendämpfung verbunden war .

IV. Diskussion

A. Zur Methodik

1. Versuchstiere

Bei Tierversuchen besteht immer das Problem, inwieweit die Ergebnisse auf den Menschen übertragen werden können. Im Folgenden sollen deshalb einige charakteristische Punkte der **Erythropoese** bei Mensch und Kaninchen miteinander verglichen werden.

Die Reaktion des erythropoetischen Systems auf verschiedene Reize in Form der Retikulozytenauschwemmung erfolgt beim Kaninchen viel schneller und stärker als beim Menschen. Während bei unserem Tierversuch das Hauptmaximum der Retikulozyten im Mittel auf den 2. Tag nach Expositionsbeginn fiel, trat es bei den allerdings mit kontinuierlicher Exposition durchgeführten Untersuchungen **am Menschen** (HEILMEYER 1933; SCHULTE-WISSERMANN et. al. 1969; NUNHÖFER 1975) erst am 7. - 10. Tag ein. Auch HARMS (1936) beobachtete bei Kaninchen ein früheres Hauptmaximum am 4. Tag, dem bereits mehrere Nebenmaxima vorausgegangen waren. KAULBERSZ (1933) fand bei kontinuierlicher Höhenexposition von Kaninchen starke und anhaltende Retikulozytensteigerungen, während beim Menschen nur schwache und

flüchtige Erhöhungen vorkamen. Der bei Kaninchen normalerweise vorkommende heftige Ausschüttungsvorgang der Retikulozyten scheint beim Menschen nur unter pathologischen Bedingungen vorzukommen. Jedenfalls fand GERKE (1935) bei Menschen mit labiler Kreislaufregulation, besonders Hypo- und Hypertonikern, nach Übergang in 1000 m Höhe ebenfalls ein früheres und höheres Maximum gegenüber dem Normaltyp.

Dieser frühe Retikulozytenanstieg dürfte allgemein auf einer vorzeitigen, wahrscheinlich zentral-nervös bedingten Ausschüttung von z. T. noch unreifen Retikulozyten beruhen und Ausdruck einer labilen Regulation sein. Der humoral vermittelte und über eine vermehrte Produktion laufende Retikulozytenanstieg nimmt dagegen mehr Zeit in Anspruch.

Nach ADOLPH (1972) erreicht die Erythropoetinkonzentration im Serum bei O_2 -Mangel am 2. Tag nach Expositionsbeginn ihr absolutes Maximum. Um diese Zeit findet sich auch in den Tierversuchen von HÜBNER (1967, 1969) das erste Mitose-Maximum im regeneratorschen Wachstum verschiedener Gewebe. Da zumindestens beim Menschen innerhalb der erythropoetischen Reihe 3 - 4

Teilungen innerhalb von ca. 4 - 5 Tagen durchlaufen werden und die Retikulozyten dann im allgemeinen noch 1 - 2 Tage im Knochenmark verweilen, beträgt die Gesamtzeit der Vermehrung und Reifung bis zur Ausschwemmung der Retikulozyten beim Menschen 5 - 7 Tage (KABOTH & BEGEMANN 1971). Dem entspricht das Auftreten des absoluten Retikulozytenmaximums bei Menschen mit normaler Regulation nach ca 1 Woche. Für die allgemeine Labilität der Regulation bei Kaninchen sprechen auch die Befunde von RUTHENSTROTH-BAUER (1969), nach denen die Erythrozytenkonzentrationen im Blut kleinerer Säuger stärkeren Schwankungen ausgesetzt sind als bei großen und speziell beim Menschen.

Während demnach mehrere Unterschiede in der Reaktionsdynamik des erythropoetischen Systems bei Mensch und Kaninchen bestehen, ist die Zeitstruktur dieser Reaktionen (Circaseptanperiodik) identisch (vgl. NUNHÖFER 1975). Demzufolge können die vorliegenden Befunde in Bezug auf den Menschen zumindest nicht nur hinweisenden Charakter haben.

6. Retikulozytenzahl und Erythropoese

Bei normaler Produktion, Reifung und Ausschwemmung können die Retikulozyten als Gradmesser der Erythropoese verwendet werden (Lit.-Übersicht s. NUNHÖFER 1975). Besonders länger anhaltende starke Retikulozytensteigerungen sind ein sicheres Kennzeichen einer gesteigerten Erythropoese. Kurzzeitige Erhöhungen können dagegen auch lediglich Ausdruck einer verstärkten Ausschüttung sein (RUTHENSTROTH-BAUER 1969). Die Angaben in % der Erythrozytenzahl bietet gegenüber der Bestimmung pro mm^3 Blut den Vorteil, daß die Werte unabhängig vom Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe sind. Andere Verfahren wie die Bestimmung der Teilungsaktivität im Knochenmark, der Lebensdauer und des Gesamtvolumens der Erythrozyten oder des Plasmaeisenumsatzes sind sehr aufwendig bzw. stellen wegen des zur Bestimmung erforderlichen Blutvolumens einen erheblichen Störfaktor dar (Lit., Übersicht s. NUNHÖFER 1975). Wie NUNHÖFER (1975) zeigte, geht im Längsschnitt die Zahl der unreifen Stadien I - III nach HEILMEYER & WESTHÄUSER (1952) der Gesamtzahl der Retikulozyten weitgehend parallel. Dies ließ sich in der vorliegenden Untersuchung zumindest teilweise auch für den

Tagesgang nachweisen. Hierfür wurde für jeden Tagesgang der Korrelationskoeffizient für die Beziehung zwischen der Gesamtzahl der Retikulozyten und der Anzahl der unreifen Vorstufen (Stadium I + II nach HEILMEYER & WESTHÄUSER 1932) berechnet und auf Signifikanz geprüft. Bei je 4 Wertpaaren ergab sich in 78 % aller Tagesgänge ein $r < 0,5$. Tab. 2 gibt eine Übersicht über die Korrelationskoeffizienten. Abb. 20 zeigt als Beispiel einen Tagesgang des Versuchstieres B 3.

Die Anzahl der Retikulozyten in ‰ der Erythrozytenzahl sind somit ein guter Indikator für die aktuelle Ausschwemmung der Retikulozyten und - zumindest bei starken und anhaltenden Schwankungen - für die Erythropoese selbst.

Häufigkeit	Korrelationskoeffizient	Wahrscheinlichkeit
1	$> 0,99$	$p < 0,01$
2	$0,95 - 0,99$	$p < 0,05$
7	$0,9 - 0,95$	$p < 0,10$
9	$0,8 - 0,9$	
9	$0,5 - 0,8$	
4	$0,0 - 0,5$	
4	$< 0,0$	

Tab. 2: Korrelationskoeffizienten der Beziehung zwischen der Gesamtzahl der Retikulozyten und der Anzahl der unreifen Vorstufen (Stadium I - IV und I - II nach HEILMEYER & WESTHÄUSER 1932) aus 36 Tagesprofilen von 9 Kaninchen.

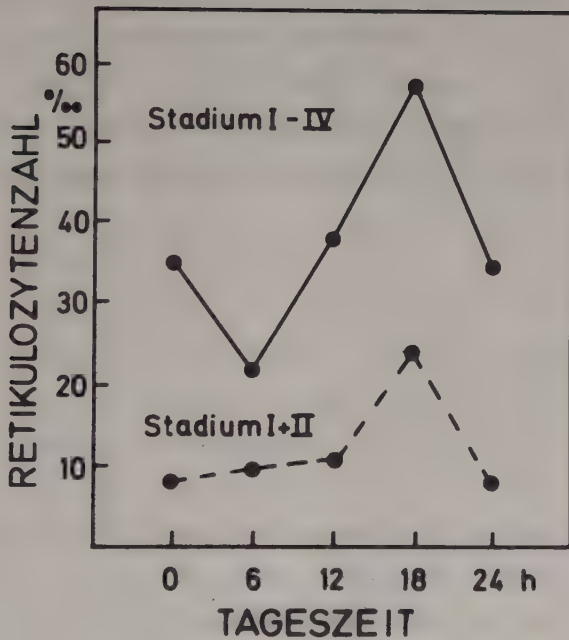


Abb. 20: Beispiel für das gleichsinnige Verhalten der Gesamtzahl der Retikulozyten und ihrer unreifen Vorstufen (Stadium I + II nach HEILMEYER & **WEST-HÄUSER** 1932) anhand eines Tagesganges des Versuchstieres B 3.

3. Zählmethode

NUNHÖFER (1975) konnte zeigen, daß die vereinfachte Methode der Retikulozytenzählung, bei der nur jedes fünfte Gesichtsfeld ausgezählt wurde, praktisch die gleichen Ergebnisse wie bei der Auszählung aller Gesichtsfelder lieferte. Der Korrelationskoeffizient zwischen den Ergebnissen beider Methoden war mit $r = 0,995$ bei 25 vergleichenden Untersuchungen **nahe bei 1,0.**

4. Untersuchungsanordnung

a. Phasenlage und Amplitude des Tagesganges

Bei vier Messungen kann die Phasenlage der Extrema bei einer zugrundeliegenden Sinusschwingung von 24 oder 12 Stunden Periodendauer bis maximal $\pm 45^\circ = \pm 3$ Stunden falsch bestimmt werden, wenn nämlich die Extrema genau zwischen den Meßpunkten liegen. Bei einem nicht sinusförmigen Verlauf kann die Abweichung für eine 24-stündige Periode sogar noch größer sein, nämlich bis maximal $\pm 90^\circ = \pm 6$ Stunden. Auch die tatsächlichen Amplituden der Tageschwankungen werden nur angenähert wiedergegeben. Sofern sie **nun** bei den Mittelwertskurven stets gleich 100 % gesetzt werden, fällt jedoch dieser Fehler weniger ins Gewicht. Die Bestimmung von Phasenlage und Amplitude ist demnach mit einem nicht genau einzuschätzenden Fehler belastet, der allerdings alle Tiere gleichmäßig betreffen kann.

b. Längsschnittkontrolle und Tagesprofil

Die tägliche Messung um 12 Uhr stellt jeweils nur einen Punkt aus einem ganzen Tagesgang dar.

Deshalb kann z. B. eine Erhöhung der Retikulozytenzahl gegenüber anderen Tagen sowohl durch eine Phasenverschiebung und/oder eine Amplitudensteigerung zustande kommen als auch Ausdruck einer allgemeinen Erhöhung des Tagesniveaus sein. Abb. 21 stellt alle drei Einflußmöglichkeiten auf unsere Ergebnisse dar. Es wurden hierfür (von oben nach unten) die Tagesprofile, Tagesamplituden und Tagesmittelwerte der Retikulozytenzahlen in 2 Gruppen zusammengefaßt. Als Einteilungskriterium diente das Verhalten des 12-Uhr-Wertes jedes Stichtages gegenüber den 12-Uhr-Werten des eine Woche vorher angefertigten Tagesprofiles. Für die Zusammenfassung wurden alle Werte in % des entsprechenden Wertes des letzten Stichtages umgerechnet.

Die 12-Uhr-Werte der beiden Gruppen (Abb. 21 unten) unterscheiden sich mit $p < 0,001$ hoch signifikant. Bei erhöhten 12-Uhr-Werten finden sich ein im Unterschied zu der anderen Gruppe mit $p < 0,01$ signifikant erhöhter Tagesmittelwert als Ausdruck einer allgemeinen Niveauänderung des Tagesprofiles, eine mit $p < 0,3$ nicht signifikante **Steigerung** der Tagesamplitude und außerdem eine Verschiebung der Phasenlage des Tagesganges. Der Hauptanstieg im Tageslauf findet bei erhöhten

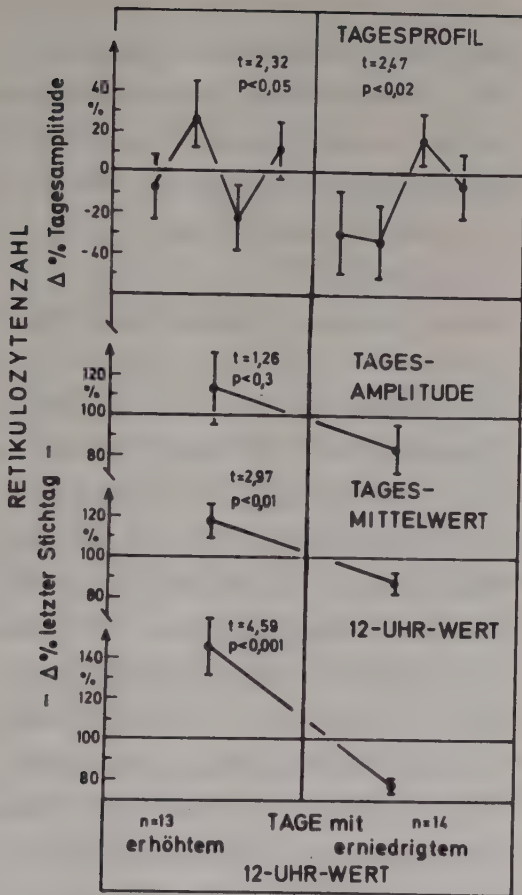


Abb. 21: (von oben nach unten)

Tagesprofil, Tagesamplitude, Tagesmittelwert und 12-Uhr-Wert der Retikulozytenzahlen von 9 Kaninchen aus 27 Tagesquerschnittuntersuchungen in 2 Gruppen (links mit erhöhtem, rechts mit erniedrigtem 12-Uhr-Wert in Bezug auf den 12-Uhr-Wert des eine Woche früher angefertigten Tagesprofiles. Für die Tagesprofile sind die Änderungen pro 6 Stunden in % der Tagesamplitude, für die anderen Werte die prozentualen Änderungen gegenüber dem letzten Stichtag angegeben. Die Klammern bezeichnen den Bereich des mittleren Fehlers der Mittelwerte.

Mittagswerten zwischen 6 und 12 Uhr statt, bei erniedrigten Werten erfolgt er mit einer Phasenverschiebung von 6 Stunden zwischen 12 und 18 Uhr. Hauptanstieg und Hauptabfall im Tagesgang unterscheiden sich in beiden Gruppen mit $p < 0,02$ und $p < 0,05$ signifikant.

Hiermit müssen die Änderungen der Retikulozytenzahlen im Längsschnittverlauf als Ausdruck sowohl einer Phasenverschiebung wie auch einer Niveauänderung des Tagesprofiles gewertet werden. Darüberhinaus kann vermutlich auch die Circaseptanperiodik in diesem Sinne interpretiert werden. Für einen solchen Zusammenhang zwischen Phasenänderungen im Tageslauf und Circaseptanperiodik sprechen folgende Befunde aus der Literatur: Die circaseptanperiodischen vegetativen Umstellungen, welche beim Menschen im Verlaufe von Kurreaktionen beobachtet wurden, gingen mit periodischen Änderungen des Puls-Atem-Frequenzverhältnisses (QP/A) einher (HILDEBRANDT 1959b, 1960b, STALLING 1960). Da nun für die verschiedenen **Größen** des QP/A Phasenverschiebungen des Tagesganges von Puls und Atmung bis ± 2 Stunden bekannt sind (HILDEBRANDT 1960a), kann z. B. **auch für Kurverläufe** mit solchen Phasenverschiebungen gerechnet werden (vgl. auch HILDEBRANDT & GEORGE 1973).

5. Der intermittierende Unterdruckreiz

Die Unterdruckexposition ist eine von vielen Reizqualitäten, für die in der Literatur eine Reaktion des erythropoetischen Systems beschrieben wurde. Neben Unterdruck, Höhengenaufenthalt und Aderlaß wurden auch eine Reihe unspezifischer Reize wie Bestrahlung, Injektion verschiedener Antigene oder auch Milieuänderungen zur Auslösung erythropoetischer Reaktionen verwendet.

Die Unterdruckexposition in der Klimakammer kann kontinuierlich oder intermittierend erfolgen. Dabei stellte sich heraus, daß die intermittierende Applikationsweise eine größere allgemeine Belastung darstellt, besonders gegenüber dem kontinuierlichen natürlichen Höhengenaufenthalt. So zeigten Hunde bei intermittierender Exposition in der Unterdruckkammer keine Zunahme des Myoglobins, jedoch eine Gewichtsabnahme. Bei kontinuierlicher Höhenexposition unter natürlichen Bedingungen zeigte sich dagegen eine Myoglobinzunahme als Zeichen einer spezifischen Adaptation, wogegen der Gewichtsverlust als Streß-Folge ausblieb (HENSEL & HILDEBRANDT 1964 s. a. STICKNEY & VAN LIERE 1953, ANTHONY et. al. 1959). Ein prinzipiell gleicher Unterschied ergab sich auch bei natürlicher und künstlicher

Kälteexposition. Hier zeigten die im Labor exponierten Tiere ebenfalls einen größeren Gewichtsverlust neben einer Hypertrophie der endokrinen Organe und des Herzens, jedoch kein Pelzwachstum als Indikator einer spezifischen Adaptation (HEROUX 1959, 1961, vgl. dagegen HENSEL 1974a). Auf Grund dieser Erfahrungen ist auch bei unserer Versuchsanordnung mit intermittierender Unterdruckexposition mit unspezifischen Reaktionen zu rechnen.

Die Angaben über die erforderlichen Schwellenreizstärken für die Auslösung einer erythropoetischen Reaktion bei Höhengaufenthalt und Unterdruckexposition schwanken stark. Da die O_2 -Sättigung des Blutes erst oberhalb von 2000 m stärker absinkt, wurde dieser Wert lange Zeit als Mindesthöhe angesehen. Später wurde dann jedoch auch schon bei einem Höhenwechsel von 500 m (MURALT 1944) eine erythropoetische Reaktion beschrieben. SCHMIDT-KESSEN (1962) untersuchte eine Gruppe von gesunden Probanden bei einer Liegekur in 700 m Höhe, wobei sich neben einem schwachen Retikulozytengipfel am Beginn der zweiten Woche ein geringfügiger Hämoglobinanstieg im Verlaufe von vier Wochen ergab. Auch SCHULTE-WISSERMANN et. al. (1960)

finden bei einem Höhenwechsel von 750 m eine recht deutliche Reaktion, ebenso GERKE (1935) bei 800 m und NUNHÖFER (1975) bei 1000 m.

Vermutlich ist bei Höhengaufenthalten nicht nur der verminderte O_2 -Partialdruck wirksam. Jedenfalls beschrieb MURALT (1958) eine geringere Reaktion der Erythropoese bei Unterdruckexposition als bei vergleichbaren Höhengaufenthalten im Gebirge.

Die Angaben über die erforderliche Minstdauer einer Unterdruckexposition für die Auslösung einer erythropoetischen Reaktion gehen bis zu wenigen Minuten hinunter (ADOLPH 1956, HILDEBRANDT 1966).

Um den Einfluß der Häufigkeit einer intermittierenden Unterdruckexposition auf den Verlauf der erythropoetischen Reaktion zu untersuchen, wurde im Rahmen des Institutes eine bisher noch nicht veröffentlichte Versuchsreihe durchgeführt. Das Ergebnis ist in Abb. 22 dargestellt. Bei einem Luftdruck von 600 mm Hg $\approx$ 2000 m Höhe wurde je ein Kaninchen (Ka-Ke) ein bis fünf Tage für vier Stunden am Vormittag exponiert. Bereits nach

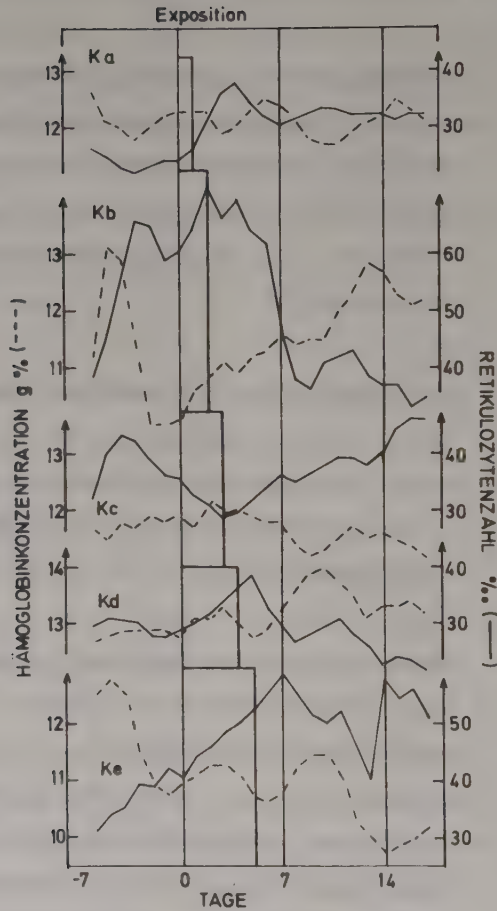


Abb. 22: Individuelle Verläufe von Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration von 5 Kaninchen nach intermittierender Unterdruckexposition von 2000 m Nennhöhe, geordnet nach der Häufigkeit der Expositionen (1 - 5 mal).

einmaliger Exposition fand sich ein Retikulozytenanstieg. Dies entspricht unseren Befunden, bei denen auch bereits am ersten Tag ein deutlicher Retikulozytenanstieg zu verzeichnen war. Bei wiederholter Exposition kamen allerdings sehr verschiedene Reaktionsverläufe zum Vorschein, die insbesondere auch beim Hämoglobingehalt ein stark ausgangswertabhängiges Verhalten zeigten. Dies weist erneut auf eine stark unspezifische Komponente im Reaktionsablauf nach mehrfacher intermittierender Unterdruckexposition hin.

6. Störfaktoren

Insgesamt kommen drei Gruppen von störenden Einflüssen **auf** den Versuchsablauf in Betracht.

1. Die erste Gruppe betrifft die spontanrhythmischen Änderungen der Ausgangslage des vegetativen Systems. Auch die Retikulozytenzahl im peripheren Blut zeigt neben einem Tagesrhythmus zumindest beim Menschen periodische Änderungen im Verlauf des mensuellen Zyklus (DÖRING 1950) sowie im Jahreslauf in Form der Frühjahrsretikulozytose (FRIEDLANDER & WIEDEMER 1929; GRUNKE & DIESING 1936). Beim Kaninchen sind solche Rhythmen allerdings nicht beschrieben. Der Einfluß der Tageszeit wird unten diskutiert. (s. **Seite 93**
Von den Versuchstieren war A 21 das
einzige Weibchen, A 9 und A. 21 wurden im Jahreslauf nur ca. 2 Monate später exponiert. Bei der Betrachtung der Korrelationen zwischen dem initialen Retikulozytenanstieg bzw. dem mittleren Hämoglobinzuwachs und den betreffenden Ausgangswerten fielen diese Tiere jedoch nicht durch ein vom Durchschnitt abweichendes Verhalten auf. So kann der Einfluß von Geschlecht und Jahreszeit hier vernachlässigt werden.

2. Die zweite Gruppe von Störfaktoren stellen die meteorologischen Einflüsse dar. BARBIER (1939) führte bei mehreren Patienten gleichsinnig verlaufende Retikulozytenschwankungen auf das Wetter, spez. den Barometergang zurück. SCHENG (1940) konnte ein gegensinniges Verhalten aufzeigen. HILDEBRANDT (1955) beschrieb ein gleichsinniges Verhalten von Luftdruck und Puls-Atem-Quotient (QP/A), wobei gleichzeitig ein reziprokes Verhältnis zwischen QP/A und Retikulozytenzahl bestand, so daß auch aus diesem Befund ein gegensätzliches Verhalten von Retikulozytenzahl und Luftdruck abgeleitet werden kann. Da das Auftreten einer gedämpft abklingenden Circaseptanperiodik bei unseren Untersuchungen in eindeutigem zeitlichen Zusammenhang mit dem Expositionsbeginn stand, darf angenommen werden, daß meteorologische Störeinflüsse zumindest stark in den Hintergrund traten.

3. Die dritte Gruppe von Störfaktoren bezieht sich auf die Versuchsbedingungen. Gruppe B unserer Versuchstiere zeichnet sich gegenüber Gruppe A in der Vorbeobachtungszeit durch starke Retikulozytenschwankungen mit höheren Ausgangswerten und einem entsprechend geringeren initialen Retikulozytenanstieg aus. Dies

könnte sowohl auf altersbedingte Unterschiede im reaktiven Verhalten als auch auf die unterschiedlich lange Eingewöhnungszeit zurückzuführen sein. Diese betrug bei Gruppe A eine Woche gegenüber nur einem Tag bei Gruppe B.

HILLE et. al (1968) beschrieben einen Retikulozytenanstieg bei einer Gruppe von Jugendlichen, die einen Haushaltskurs im Sanatorium ableisteten, und betrachtete diesen als Folge des bloßen Milieuwechsels. SCHULTE-WISSERMANN et. al. (1969) beobachteten bei einer Gruppe von Studenten während eines sanatoriumsartigen Aufenthaltes ohne Höhenwechsel ebenfalls einen Retikulozytenanstieg und deuteten ihn in gleichem Sinne.

Beim Vergleich der zu verschiedenen Zeiten exponierten Gruppen trat wegen der gleichmäßigen Verteilung der alten und jungen Tiere (Gruppe A und B) ein eventueller Einfluß von Alter und Eingewöhnungszeit in den Hintergrund. Lediglich bei der 21-Uhr-Gruppe überwogen die älteren Tiere. Bei weiteren Versuchen empfiehlt sich aber in jedem Falle eine längere und gleichmäßige Eingewöhnungszeit sowie die Verwendung einheitlicher Altersgruppen.

NICE (1937) beschrieb bei Kaninchen eine Erhöhung der Retikulozytenzahl um ca. 58 % während einer Erregungsphase. Der Vorgang der Blutentnahme könnte eine ähnliche Reaktion auslösen und dadurch die Werte verfälscht haben. Der zum Teil sehr regelmäßige periodische Ablauf mit zeitweise recht niedrigen Werten spricht jedoch gegen einen stärkeren Einfluß. Wahrscheinlich wirkt sich der Vorgang der Blutabnahme in dem kurzen Zeitraum von Minuten noch nicht stark auf die Retikulozytenkonzentration aus.

Einen weiteren zu prüfenden Faktor stellt der Blutverlust selbst dar. Nach PIECHL (1941) genügt bereits ein Aderlaß von 1 - 2 ml Blut/kg Körpergewicht beim Menschen, um die Steigerung der Erythropoese in Gang zu setzen. Bei jeder unserer Messungen wurden jedoch nur 0,25 ml, d. h. ca. 0,08 ml/kg Körpergewicht entnommen. Im Verlauf der gesamten Versuchszeit von 5 1/2 Wochen betrug der gesamte Blutverlust maximal 10 ml Blut, d. h. ca. 3 ml/kg Körpergewicht. Es gibt u. W. keine Untersuchungen, die einen Einfluß einer so geringen Menge auf die Blutbildung aufzeigen. Trotzdem rechtfertigt sich auch von daher

eine möglichst weitgehende Einschränkung der Meßhäufigkeit.

Schließlich kommen noch Nahrungseinflüsse in Betracht. Da sie jedoch für alle Tiere und während des gesamten Versuchsablaufes gleich waren, fällt die Bevorzugung einer Gruppe bzw. eines bestimmten Zeitabschnittes fort.

B. Zu den Ergebnissen

1. Die periodische Reaktion auf intermittierende Unterzuckerposition

Der von uns gefundene mittlere Verlauf der Retikulozytenzahlen entsprach einer periodisch gegliederten Reaktion, deren Phasenlage in zeitlichem Zusammenhang mit dem Reizereignis stand und die gedämpft verlief. HILDEBRANDT (1962b) bezeichnete ein solches Verhalten als "reaktive Periodik", mit der der Organismus eine von außen kommende Störung ausgleicht.

Das Auftreten einer solchen Reaktionsform in allen Größenordnungen der Periodendauern (HILDEBRANDT 1975a) sowie nach den unterschiedlichsten Reizarten bei akuter und chronischer Reizbelastung kennzeichnet die reaktive Periodik als eine unspezifische Antwort des Organismus, die in enger Beziehung zu den Vorgängen der sog. vegetativen Gesamtumschaltung (HOFF 1957) steht. Ihre Periodendauern stehen in ganzzahligem Verhältnis zu spontanperiodischen Vorgängen (HILDEBRANDT 1961, 1962b). Dies kann als Ausdruck dafür gewertet werden, daß die reaktive Periodik in die zeitliche Struktur des Organismus eingegliedert

ist. So steht beim Menschen z. B. die Circa-septanperiodik zum generativen Rhythmus von ca. 23 Tagen im Verhältnis **1 : 4**. Beim Kaninchen liegen keine näheren Angaben zum Zyklus vor, die Tragzeit von 31 Tagen (BIOLOGY DATA BOOK 1974) liegt jedoch angenähert in diesem Bereich. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit TIETZE (1953), der sowohl den Menstruationsrhythmus wie auch die Gestationsdauer bei Mensch und Tier in Beziehung zum 7-Tage-Rhythmus sah.

Die verschiedenen Abschnitte des Periodenspektrums der reaktiven Periodik sind mit unterschiedlichen Funktionen verbunden (HILDEBRANDT 1975a). Während es sich bei den Submultiplen des Tagesrhythmus um funktionelle Erholungsprozesse handelt, spielen sich im Bereich der Submultiplen des Monatsrhythmus vorwiegend adaptive Prozesse ab. Letztere werden insbesondere durch **längerdauernde bzw. wiederholte** Reize ausgelöst und wurden insbesondere im Rahmen von Bäder-, Klima- und Trainingskuren untersucht. Sie umfassen neben vielen psychischen und vegetativen Funktionen wie Befinden, Pulsfrequenz, Grundumsatz usw. nach den tierexperimentellen Befunden von HÜBNER (1967, 1969) auch Zellteilungsvorgänge im regenerativen Wachstum verschiedener Gewebe. Sie sind an die intakte

Funktion des Hypophysen-Nebennierensystems gebunden (HÜBNER 1969) und lassen damit Beziehungen zum allgemeinen Adaptationssyndrom von SELYE (1953) erkennen. Darüber hinaus lassen viele Krankheiten, insbesondere solche entzündlicher Genese, eine zeitliche Gliederung mit Submultiplen des Monatsrhythmus erkennen (RICHTER 1960).

Unsere eigenen Untersuchungen sowie verschiedene Befunde aus der Literatur sprechen nun dafür, daß auch die regeneratorischen Vorgänge des erythropoetischen Systems Perioden bevorzugen, die ganzzahlige Untergliederungen des Monatsrhythmus sind. Der vorliegende Befund einer Periodendauer von ca. 7, 14 und 21 Tagen steht besonders auch in Übereinstimmung mit den Befunden von NUNHÖFER (1975). Er fand bei einer Höhenexposition in 1200 m Höhe und nach Aderlaß von 500 ml bei gesunden Versuchspersonen ebenfalls ein Dominieren der Circaseptanperiodik neben einer Circavigintanperiodik (20 ± 3 Tage Periodendauern, vgl. HALBERG & LEE 1974). Bei anderen Autoren findet sich gleichfalls ein periodischer Reaktionsablauf der Erythropoese. Die Periodendauern sind dabei allerdings weniger einheitlich bzw. z. T. gar nicht näher angegeben. SCHULTE-WISSERMANN et. al. (1969) be-

schrieben Periodendauern von 10 - 12 Tagen, jedoch sind den mitgeteilten Kurven auch solche von 7 - 8 Tagen zu entnehmen. HEILMEYER et. al. (1933) teilten 3 Fälle mit, bei denen während eines Höhengaufenthaltes die Retikulozyten nach einem Maximum am 7. - 10. Tag in Form einer gedämpften Schwingung wieder abfielen. Bei Kaninchen beschrieb HARMS (1936) einen periodischen Verlauf der Retikulozytose nach Aderlaß. ORR et. al. (1968) beobachteten bei Kaninchen während einer künstlich erzeugten Anämie u. a. 18-tägige Perioden im Verlauf der Retikulozytenzahlen, die noch größenordnungsmäßig unter die Circavigintanperioden fallen. Eine 14-tägige Spontanfrequenz der Erythropoese beschrieben MOORLEY & STOHLMAN (1969) bei Hunden. ASHBY (1948) führte eine 8,5 bzw. 14-tägige Periodendauer der Retikulozytose von Kaninchen bzw. Hunden nach Aderlaß an.

2. Individuelle Einflüsse auf den Reaktionsverlauf

a. Ausgangswert

In unserem Versuch zeigten sich mehrere Beziehungen zwischen der Ausgangslage und dem Reaktionsverlauf. So erfolgte ein steilerer Retikulozytenanstieg nach einem vorausgegangenen stärkeren Abfall der Hämoglobinkonzentration bzw. bei niedrigerer Ausgangslage der Retikulozytenzahl. Dies war gleichzeitig mit einem großen mittleren Hämoglobinzuwachs und einer gleichsinnigen Phasenbeziehung zwischen dem Verlauf der Hämoglobinkonzentration und der Retikulozytenzahl verbunden. Bei einer schwachen initialen Retikulozytenreaktion waren die Verhältnisse dagegen umgekehrt.

In der Literatur finden sich hierzu manche Entsprechungen. Sie betreffen jedoch z. T. nur Ausschnitte aus diesen Beziehungen, z. T. umfassen sie noch andere als die hier genannten Parameter. So liegt nach FRIEDLANDER & WIEDEMER (1929) das Maximum der Retikulozytenkrise umso früher, je größer der vorausgegangene Blutverlust war. Dies bedeutet eine Abhängigkeit der Reaktionsstärke von der Reizintensität, wie sie auch von ADOLPH (1956) beschrieben ist

(vgl. GANZONI 1970). Dem entspricht nun die Beziehung zwischen Retikulozytenanstieg und vorausgegangenem Hämoglobinabfall, wenn man annimmt, daß sich der Unterdruckreiz bei vorausgegangenem Hämoglobinabfall verstärkt auswirkt.

NUNHÖFER (1975) nahm für seine Untersuchungen der erythropoetischen Reaktion nach Aderlaß den Puls-Atem-Quotienten (QP/A) als Parameter der vegetativen Ausgangslage. Es zeigte sich hierbei eine negative Korrelation zwischen dem QP/A und der zeitlichen Lage des ersten Retikulozytenmaximums bzw. Hämoglobinminimums und eine positive Korrelation zwischen dem QP/A und dem Korrelationskoeffizienten der Beziehung von Hämoglobin- und Retikulozytenverlauf. Alle Korrelationen waren statistisch signifikant. Ein hoher QP/A war somit mit einer Tendenz zu überschießender Reaktion, gemessen an der frühen Lage des außerdem recht hohen Retikulozytenmaximums, und einer gleichsinnigen Phasenbeziehung zwischen Hämoglobin- und Retikulozytenverlauf verbunden. Außerdem zeigte der Hämoglobinverlauf eine stärkere Zunahme gegenüber dem mittleren Ausgangswert.

Dem entsprechen nun unsere eigenen Befunde ziemlich genau, wenn man eine gleichsinnige Beziehung zwischen QP/A und vorausgegangenem Hämoglobinabfall bzw. ein reziprokes Verhältnis zwischen QP/A und Ausgangswert der Retikulozyten annimmt. Für letzteres sprechen die folgenden Befunde: HILDEBRANDT (1955) konnte bei Querschnittsuntersuchungen und Tagesprofilen für den Menschen eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen QP/A und Retikulozytenzahlen aufzeigen. Die Retikulozyten folgten allerdings immer erst mit einer gewissen Phasenverschiebung den Veränderungen des QP/A. Auch bei GOLDECK (1948) lag das Tagesmaximum meist zwischen 20 - 24 Uhr und damit bereits im Bereich der trophotropen Phase des menschlichen Tagesrhythmus. Im Sinne dieser Phasenbeziehung sind schließlich noch die Befunde zu werten, daß nach körperlicher Anstrengung (THÖRNER 1960) oder psychischer Erregung (NICE 1937) eine Retikulozytenausschwemmung eintritt.

Die Beziehung zwischen der vegetativen Reaktionslage, wie sie am QP/A beurteilt werden kann, und dem Reaktionsverlauf ist insbesondere aus der Kurtherapie bekannt. Bei ergotroper Ausgangslage, d. h. hohem QP/A (HILDEBRANDT 1959b,

1960b) zeigten sich im Unterschied zur trophotropen Einstellung, d. h. niederen QP/A-Werten, eine ausgeprägte initiale Reaktion mit kürzerer Periodendauer und stärkerer Dämpfung (ENGEL et. al. 1963). Auch der Kurerfolg, vergleichbar mit dem mittleren Hämoglobinanstieg in unserem Versuch, zeigte bei katamnestischer Beurteilung 3 Monate nach Kurende bessere Ergebnisse bei Patienten mit ergotroper Einstellung vor Kurbeginn (HILDEBRANDT 1963, vgl. auch STALLING 1960).

Schließlich fanden sich, entsprechend den Schwankungen der vegetativen Ausgangslage im Jahreslauf, auch parallele Änderungen in der Zunahme der körperlichen Leistungsfähigkeit im Kurverlauf, der Trainierbarkeit der Muskulatur u. a. Parameter (HILDEBRANDT 1972, HILDEBRANDT & FRANK 1974).

b. Zielwert

Die reaktiven Änderungen der Hämoglobinkonzentration können sowohl in Bezug auf den Ausgangswert wie auch im Hinblick auf ihre Verlaufsrichtung, d. h. den angestrebten Endwert (Zielwert) angesehen werden.

Die Beziehung zum Ausgangswert entspricht auch in unseren Ergebnissen dem sog. "Wilderschen Ausgangswertgesetz" (WILDER 1931, 1967): tiefe

Werte steigen an, mittlere verändern sich praktisch gar nicht (sog. Umkehrpunkt). Die von WILDER (1931, 1967) beobachtete Erniedrigung hoher Werte (sog. paradoxe Reaktion) kam allerdings nicht vor.

Im Hinblick auf die weitere Verlaufstendenz entspricht das Verhalten einem sog. Normalisierungsvorgang (HILDEBRANDT 1960 a, WAGNER 1962, JORDAN 1970, 1971): Anfangs stark voneinander abweichende Werte nähern sich im Verlauf des reaktiven Prozesses einem mittleren Normalwert, dem "Zielwert" der Reaktion an. Er beträgt im vorliegenden Fall 13g%. Die Angaben bezüglich des statistischen Normalwertes beim Kaninchen schwanken allerdings beträchtlich. Z. B. gaben WINTROBE & SCHUMACHER (1935) für weibliche erwachsene Kaninchen einen Hämoglobinwert von 12,8 g %, ALBRITTON (1952) für erwachsene Kaninchen einen von 11,9 g % bei allerdings großer Variabilität (8 - 15 g %) an. Deshalb kann hieraus nicht sicher beurteilt werden, ob es sich bei der Gesamtreaktion um einen spezifischen Adaptationsprozess oder um einen unspezifischen Normalisierungsvorgang gehandelt hat. Für die letztere Möglichkeit spricht die Unabhängigkeit des Reaktionsverlaufes vom Ausgangswert der

Retikulozytenzahlen und der Hämoglobinkonzentration bzw. seine Unabhängigkeit von der Expositionshäufigkeit (vgl. Abb. 22) sowie der von STICKNEY & VAN LIERE (1953), ANTHONY et. al. (1959) sowie HENSEL & HILDEBRANDT (1964) beschriebene unspezifische Charakter einer intermittierenden Unterdruckbelastung.

Schließlich wurden auch noch nach anderen unspezifischen Reizen ähnliche Verläufe beobachtet und z. T. auch als Normalisierungsvorgänge bezeichnet: RUTHENSTROTH-BAUER (1951) beobachtete nach Aderlaß bei Kaninchen eine vom Ausgangswert der Hämoglobinkonzentration abhängige Retikulozytose. SPODE (1953) bestrahlte Kaninchen mit sichtbarem Licht, wobei die ausgangswertabhängige Reaktion ihren Umkehrpunkt bei $4,5 \times 10^6$ Erythrozyten/mm³ hatte. Nach Pyriker-Injektion ergab sich bei einem Beobachtungszeitraum von 24 Stunden eine von der Dosis relativ unabhängige Reaktion mit einem Umkehrpunkt von 5×10^6 Erythrozyten/mm³ (SPODE 1954). POSPOSIL & NOVAK (1959) zeigten anhand des Erythrozytengesamtolumens nach Röntgenbestrahlung im Verlauf von 8 - 10 Tagen ebenfalls einen statistisch hoch gesicherten Trend zu mittleren Werten.

Nähere Untersuchungen über Ablauf und Bedeutung von Normalisierungsvorgängen beim Menschen liegen vorwiegend wiederum aus Kur-längsschnittuntersuchungen vor, und zwar insbesondere für die Parameter Puls- und Atemfrequenz, das Puls-Atem-Frequenzverhältnis, den Blutdruck oder das Körpergewicht (HILDEBRANDT 1960b, WAGNER 1960, JORDAN 1970, ROMPEL et. al. 1975). Die angestrebten Zielwerte zeichnen sich durch mehrere Eigenschaften aus: Sie stellen ein Optimum des subjektiven Allgemeinbefindens und der Leistungsfähigkeit dar (HILDEBRANDT 1959b). Außerdem sind sie mit einem Maximum an Koordination und Regulationsökonomie verschiedener Funktionen verbunden, wie dies am Beispiel von Puls und Atmung gezeigt werden konnte (HILDEBRANDT 1960 a, b). So fand sich bei einem Normwert von 72 Pulsschlägen sowohl eine Annäherung an das ganzzahlige Puls-Atem-Frequenzverhältnis von 4 : 1 als auch eine beschleunigte Rückkehr der Pulsfrequenz auf den Ruhewert nach Beendigung einer dosierten Arbeitsbelastung. Eine Pulsfrequenz von 72 wurde gleichzeitig als statistischer Normwert ermittelt.

Die Fähigkeit zur Normalisierung ist nicht immer vorhanden. Z. B. zeigten kachektische Tumorpatienten nach Bestrahlung eine statistische signifikante Umkehrung des Ausgangswertgesetzes in der 17 CS-Ausscheidung, d. h. Erhöhung bereits erhöhter Werte und Erniedrigung bereits erniedrigter Werte (SCHATTMAN, zit. n. WILDER 1967). HILDEBRANDT (1959a) schilderte 2 Fälle von absoluter Arrhythmie, die im Kurverlauf eine Zunahme der Streuung der Atemperiodendauern zeigten und wertete dies als Anzeichen für eine tiefergehende Störung der rhythmischen Funktionsordnung.

3. Der Einfluß der Expositions-Tageszeit auf den Reaktionsablauf

Der Unterdruckreiz traf **auch bei unserer Versuchsan-**ordnung nicht auf einen stets gleichbleibenden Zustand des Organismus, sondern auf eine sich tagesrhythmisch ändernde Ausgangslage. Bei der Retikulozytenzahl hatte der spontane tagesrhythmische Gang sein Maximum im Mittel um 18 Uhr. Dies entspricht ungefähr auch den älteren Befunden, die GOLDECK (1948) beim Menschen erhoben hat. Er beobachtete das Maximum meist in den Abendstunden (ca. 20 Uhr). An dem Tagesrhythmus nimmt nach GOLDECK (1948) auch das Knochenmark teil, das zumindest beim Menschen ein Maximum der Teilungsaktivität in der 2. Nachthälfte aufweist, wo die Retikulozytenzahl im strömenden Blut ihr Minimum durchläuft. CLARC & KORST (1969) fanden bei Ratten und Mäusen ebenfalls einen Tagesrhythmus der Knochenmarksaktivität und der Retikulozytenzahl des peripheren Blutes. Allerdings lag bei ihnen das Maximum der Ausschüttung um 8 Uhr, da es sich um nachtaktive Tiere handelte.

Wie HILDEBRANDT (1958, 1970) zuerst am Beispiel der Thermoregulation zeigte, geht der Tagesrhythmus mit einer periodischen Änderung des akuten Reaktionsvermögens einher. In unserem Versuch wurde der Einfluß der sich tagesrhythmisch ändernden Ausgangslage auf das Reaktionsvermögen des erythropoetischen Systems insbesondere im Hinblick auf das Langzeitverhalten untersucht. Es ergab sich hierbei ein Einfluß der Expositions-Tageszeit auf die initiale Phase des Längsschnittverlaufes von Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration, auf die Gesamtstärke der Retikulozytenreaktion, sowie auf den Tagesrhythmus der Retikulozyten im Sinne einer längerfristigen Umsynchronisation mit vorübergehender Amplitudendämpfung. Der Zielwert der Hämoglobinkonzentration blieb dagegen unbeeinflusst.

Im tagesperiodischen Verhalten zeigte sich während der jeweiligen Expositions-Tageszeit ein Retikulozytenabfall. Die Unterdruckexposition wirkte sich anscheinend unmittelbar in einer primären Hemmung der Retikulozytenausschüttung aus. Die direkte Beobachtung ergab auch Hinweise auf eine verminderte Aktivität und Nahrungsaufnahme während dieser Zeit. Von MERCKER & SCHNEIDER (1949) sowie VEST &

WANG (1950) wurde Letzteres gleichfalls bei allerdings stark erniedrigten Luftdrucken gefunden. Man könnte diesen Zustand auch als Ausdruck einer vorübergehenden trophotropen Einstellung kennzeichnen.

Es handelt sich bei der intermittierenden Unterdruckexposition somit um eine bisher noch nicht beschriebene Zeitgeberwirkung im Sinne ASCHOFF's (1954, 1963). Die Bedeutung einer Zeitgeber-Synchronisation biologischer Rhythmen liegt in der sinnvollen Einpassung des Organismus in periodisch wiederkehrende Umweltvorgänge. Man kann die Synchronisation als Beispiel einer funktionellen Adaptation ansehen (HILDEBRANDT 1975b, vgl. HENSEL 1974b). Diese nimmt im Gesamtprozeß der Adaptation, vom Standpunkt des Zeitbedarfs gesehen, eine Mittelstellung ein (HILDEBRANDT 1973, 1975b). Sie liegt zwischen der in den ersten Stunden wirksamen Habituation, die in der Hemmung überschießender unspezifischer Reaktionen besteht, und dem Wochen bis Monate benötigenden, streng spezifischen morphologischen Adaptationsprozeß, der trophisch-plastische Vorgänge betrifft. Die funktionelle Adaptation beansprucht demgegenüber größenordnungsmäßig einen Zeitraum

von Wochen. Sie hat neben der Synchronisation u. a. die innere Koordination und Normalisierung der verschiedenen Körperfunktionen zum Ziel und ist somit Ausdruck einer sich verstärkenden Selbstregulierung des Organismus. Auch in unserem Versuch beanspruchte die Umsynchronisation diesen Zeitraum, indem sie erst eine Woche nach Beendigung der Expositionsperiode ihre stärkste Ausprägung erfuhr. Sie war gleichfalls von einem Normalisierungsvorgang begleitet, der die Häoglobinkonzentration betraf und sich über einen Zeitraum von insgesamt ca. 3 Wochen hinzog.

Der Zeitpunkt der stärksten Umsynchronisation ging mit einer besonders ausgeprägten Amplitudendämpfung einher. Dies entspricht den Befunden von ASCHOFF (1959), der bei Buchfinken nach Phasenumkehr des äußeren Licht-Zeitgebers ebenfalls eine mehrtägige Dämpfung der Tagesamplitude beobachtete.

In unserer Versuchsreihe zeichnete sich die 3-Uhr-Gruppe gegenüber der 15-Uhr-Gruppe auch bei Berücksichtigung des Ausgangswerteinflusses durch einen überschießenden initialen Retikulozyten- und Hämoglobinanstieg aus.

Zwar waren die Unterschiede signifikant, in Anbetracht der geringen Anzahl der Fälle sind sie jedoch vorsichtig zu bewerten. Folgende Überlegungen machen allerdings diesen Befund wahrscheinlich: Eine Exposition zum Zeitpunkt des spontanen Retikulozytenabfalls dürfte über eine verstärkte Hemmung der Ausschüttung zu besonders niedrigen Werten führen. Damit sind, auch gemäß der Korrelation zwischen Ausgangswert und initialem Retikulozytenanstieg, besonders günstige Bedingungen für eine verstärkte Ausschüttung gegeben. Dies kann aber auch als Ausdruck einer verstärkten Reizempfindlichkeit zu dieser Tageszeit gesehen werden. Als Grund hierfür wäre weiter denkbar, daß in einer vorwiegend trophotropen Phase die Verminderung der O_2 -Versorgung der Gewebe nicht so schnell durch eine Steigerung der Atem- und Kreislauffunktionen kompensiert werden kann. Insgesamt würde sich also zu einer solchen Zeit ein bestimmter Unterdruckreiz stärker auswirken, als während einer ergotropen Phase. Für die durch die Expositions-Tageszeit bedingten Unterschiede in der initialen Phase der Langzeit-Reaktion würden überdies die von ADOLPH (1956) beschriebenen Beziehungen zwischen Reizstärke und Reaktionsverlauf gelten.

In Bezug auf die langfristigen Veränderungen der Hämoglobinkonzentration ließ sich dagegen kein eindeutiger Einfluß der Expositions-Tageszeit nachweisen. Dies entspricht auch den Untersuchungen von HILDEBRANDT et. al. (1975), die bezüglich der Langzeit-Adaptation verschiedener Funktionen keinen Unterschied bei den zu verschiedenen Tageszeiten exponierten Versuchspersonen ergaben. Im Beginn der Reaktion traten jedoch - vergleichbar dem initialen Retikulozytenanstieg in unserem Versuch - gewisse Unterschiede auf (z. B. beim Muskeltraining), die sich im weiteren Verlauf dann verloren. Hierfür spricht auch die von vielen Autoren (Lit.-Übers. s. SCHNEVING et. al. 1974; HILDEBRANDT 1957) beschriebenen Änderungen des akuten Reaktionsvermögens u. d. der Toleranz bei Reizapplikation zu verschiedenen Tageszeiten.

C. Schlußfolgerungen und Ausblick

In unserer Versuchsreihe nach intermittierender Unterdruckbelastung zeigt sich der reaktive Prozeß als stark vom individuellen Ausgangszustand des Organismus abhängig. Dieser ist im Tagesgang periodischen Änderungen unterworfen. Bei tageszeitlich unterschiedlicher Reizexposition beeinflussen diese Änderungen insbesondere den Beginn des Reaktionsablaufes von Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration, **jedoch** nicht den Normalisierungsprozeß im Gesamtverlauf der Hämoglobinkonzentration. Darüber hinaus hatten die Reizexpositionen einen synchronisierenden Effekt auf den Tagesrhythmus im Sinne eines künstlichen Zeitgebers. Somit zeigte dieser reaktive Prozeß zwei Kennzeichen einer funktionellen Adaptation (HILDEBRANDT 1975b, vgl. HENSEL 1974b), nämlich Normalisierung und Synchronisation. Wie der Normalisierungsvorgang (vgl. HILDEBRANDT 1959b) scheint auch der Synchronisationsprozeß nicht asymptotisch zu verlaufen, sondern zeitlich im Sinne einer Circaseptanperiodik gegliedert zu sein. Hierfür spricht zumindest die enge Wechselbeziehung zwischen Tagesgang und Längsschnittverlauf.

Aus der erheblichen Ausgangswertabhängigkeit der Reaktion des erythropoetischen Systems wäre der Schluß zu ziehen, daß bei weiteren Untersuchungen noch stärker auf den individuellen Ausgangszustand geachtet werden muß. Auch scheint im Hinblick auf die unterschiedlichen reaktiven Eigenschaften eine gewisse Vorsicht bei der Übertragung von Befunden, z. B. vom Tier auf den Menschen oder vom Gesunden auf den Kranken, angebracht. So dürften sich Aussagen über die Wirksamkeit von therapeutischen Reizen beim kranken Menschen letztlich nur im therapeutischen Versuch selbst gewinnen lassen.

Der deutliche Einfluß der Tageszeit der Reizexpositionen auf verschiedene Anteile des Reaktionsablaufes läßt es möglich erscheinen, einen funktionellen Adaptationsprozeß durch die Wahl der Tageszeit der Reizapplikation bis zu einem gewissen Grade zu intensivieren oder schonender zu gestalten, ohne dabei das Reaktionsziel, die Normalisierung der Funktionen zu beeinträchtigen. Darüber hinaus läßt der Synchronisationseffekt vermuten, daß sich pathologisch abweichende rhythmische Funktionen im Sinne einer Rhythmustherapie (vgl. MENZEL 1952, 1958; HILDEBRANDT 1953) beeinflussen lassen. Es wäre dann weiterhin denkbar, daß sich

ein solcher ordnender Einfluß auf eine einzelne rhythmische Funktion auch auf den ganzen Organismus auswirken könnte, zumal der O_2 -Mangelreiz bzw. Unterdruckreiz einen besonders tiefgreifenden Einfluß mit schneller Auslösung adaptiver Kompensationsprozesse besitzt (vgl. ADOLPH 1956, HILDEBRANDT 1966). Nach HILDEBRANDT (1967) stehen die verschiedenen rhythmischen Funktionen in koordinativer Beziehung zueinander. Hierbei stellen die langwelligen Rhythmen, die in den regelmäßig wiederkehrenden Umweltvorgängen durch deren natürliche Zeitgeberwirkung verankert sind, wie z. B. der Tagesrhythmus, die Basis dieser "rhythmischen Funktionsordnung" dar.

Abschließend sei nochmals betont, daß die vorliegenden Befunde angesichts des geringen Zahlenmaterials nur mit Zurückhaltung zu beurteilen sind und insbesondere hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit bezüglich des Menschen durch weitere Untersuchungen ergänzt werden müßten.

IV. Zusammenfassung

Neun Kaninchen wurden in 4 Gruppen zu 4 verschiedenen Tageszeiten an 6 Tagen innerhalb einer Woche einer mehrstündigen Unterdruckexposition von 2500 m Nennhöhe unterzogen. Die Reaktion wurde im Längsschnitt über insgesamt 31 Tage anhand von Retikulozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Körpergewicht verfolgt. Außerdem wurden 4 Tagesprofile der Retikulozytenzahl im Abstand von je einer Woche angefertigt.

Nach einem steilen Anstieg auf das absolute Maximum am 2. Tag nach Expositionsbeginn fielen die Retikulozyten in ihrem mittleren Verlauf in Form einer gedämpften periodischen Schwingung wieder auf den Ausgangswert zurück. Der Hämoglobinwert strebte einem einheitlichen Endwert von 13 g % zu, der als Zielwert eines Normalisierungsvorganges angesehen wurde. Im periodischen Verlauf von Retikulozytenzahl, Hämoglobinkonzentration und Körpergewichtsänderung überwogen die beim Menschen auch von

anderen reaktiven Prozessen her bekannten Circasep-tanperioden. Bei den beiden ersten Parametern traten auch Multiple dieser Periodendauer von 14 und 21 Tagen in Erscheinung. An den reaktiven Änderungen der Retikulozytenzahl waren sowohl Änderungen des Gesamtniveaus, als auch solche der Phasenlage ihres Tagesganges beteiligt.

Der Reaktionsverlauf zeigte eine starke Ausgangswertabhängigkeit. So erfolgte bei niedrigem Ausgangswert der Retikulozyten oder starkem vorausgegangenem Hämoglobinabfall ein ~~steilerer~~ initialer Retikulozytenanstieg. Dieser war im weiteren Verlauf mit einem starken mittleren Hämoglobinanstieg und einer überwiegend gleichsinnigen Phasenbezeichnung zwischen Retikulozytenzahl und Hämoglobinkonzentration verbunden, was unter Einbeziehung entsprechender Erfahrungen aus der Literatur als Ausdruck einer ergotrop-sympathikotonen Reaktionsform angesehen wurde. Bei hohen Ausgangswerten der Retikulozytenzahl bzw. geringem vorausgegangenem Hämoglobinabfall waren die Verhältnisse umgekehrt, was als Anzeichen einer parasymphatikoton-trophotropen Einstellung interpretiert wurde.

Die Untersuchung des Tagesganges der Retikulozytenzahl ergab in der Vorbeobachtungszeit im Mittel eine 24-stündige Periodik mit einem Maximum um 18 Uhr. Die Tageszeit der Expositionen wirkte sich sowohl auf die Tagesrhythmik als auch auf den Längsschnittverlauf aus. Der Einfluß auf die Tagesrhythmik erfolgte im Sinne einer Umsynchronisation, die 7 - 14 Tage über die Expositionsperiode hinaus anhielt und mit einer Amplitudendämpfung verbunden war. Damit erwies sich der intermittierende Unterdruckreiz als ein Zeitgeber im Sinne ASCHOFF's (1954).

Der Einfluß der Expositions-Tageszeit auf den Reaktionsverlauf betraf den initialen Retikulozyten- und Hämoglobinanstieg sowie die Gesamtstärke der Retikulozytenreaktion. Dabei zeigten die Kaninchen, deren Tagesgang am wenigsten durch Umsynchronisation gestört wurden, die stärksten Initial- und Gesamtreaktionen. In Bezug auf den Normalisierungsprozeß der Hämoglobinkonzentration zeigten sich dagegen keine signifikanten Beziehungen zur Tageszeit der Expositionen. Normalisierung und Synchronisation wurden als Ausdruck einer funktionellen Adaptation gedeutet.

VI. Literaturverzeichnis

ADOLPH, E. F.:

General and Specific Characteristics of
Physiological Adaptations.

Am. J. Physiol. 184: 18 - 26 (1956)

ADOLPH, E. F.:

Some General Concepts of Physiological
Adaptations.

In: YOUSEE, M. K., S. M. HORVATH, R. W. BULLARD
(Edit.): Physiological Adaptations, S. 1 - 8.

Academic Press, Inc., New York, London 1972

ALBRITTON, E. C.:

Standard values in blood p. 42.

W. B. Saunders, Philadelphia 1952

Zit. n. P. L. ALTMAN and D. S. DITTMER:

Blood and Other Body Fluids.

Fed. of. Am. Soc. for Experimental Biology

Washington, D. C. 1961

ANTHONY, A., E. ACKERMAN and G. K. STROTHER:

Effects of altitude acclimatization on rat
myoglobin. Changes in myoglobin content of
skeletal and cardiac muscle.

Am. J. Physiol. 196: 512 - 516 (1959)

ASCHOFF, J.:

Zeitgeber der tierischen Tagesperiodik.

Nat. wiss. 41: 49 - 56 (1954)

ASCHOFF, J.:

Zeitliche Struktur biologischer Vorgänge.

Nova Acta Leopoldina Bd. 21, Nr. 143:

147 - 177 (1959)

ASCHOFF, J.:

Comparative Physiology: Diurnal Rhythms.

Ann. Rev. Physiol. 25: 581 - 600 (1963)

ASHBY, W.:

The span of life of the red blood cell.

A **résumé**.

Blood 3: 486 - 500 (1948)

BAATZ, H.:

Die neurovegetativen Störungen des kleinen

Beckens der Frau und ihre Balneotherapie.

Medizinische: 1534 - 1537 (1955)

BARBIER, H.:

Über die Schwankungen der Retikulozytenzahlen
im strömenden Blut und ihre Ursachen.

Klin. Wschr. 18, II: 1496 - 1497 (1939)

BIOLOGY DATA BOOK:

Biological Data Book. Comp. and ed. by P.L.
Altmann und D.S. Dittmer.

2.ed. Vol. III

Federation of Am. Soc. f. Experimental Biology
Bethesda, Md. 1974

CLARK, H.R. and D. R. KORST:

Circadian Periodicity of Bone Marrow Mitotic
Activity and Reticulocyte Counts in Rats
and Mice.

Science 166: 236 - 237 (1969)

DOCUMENTA GEIGY:

Wissenschaftliche Tabellen

6. Aufl. 1960

DÖRING, G. K.:

Über rhythmische Veränderungen der Erythrozyten-
konzentration und der Retikulozyten im mensuel-
len Zyklus der Frau.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 252: 292 - 300 (1950)

ENGEL, P., G. HILDEBRANDT u. H. BÉRGER:

Zur Objektivierung psychophysischer Umstellungen
im Kurverlauf.

Arch. Phys. Ther. 15: 335 - 347 (1963)

FRIEDLANDER, A. and C. WIEDEMER:

The Reticulocyte Count in Normal and in
Abnormal Conditions.

Arch. int. Med. 44: 209 - 228 (1929)

GANZONI, A.:

Kinetik der Regulation der Erythrozytenpro-
duktion

Experimentelle Untersuchungen an der normalen
und anämischen Ratte.

Springer, Berlin/Heidelberg/N.Y. 1970

GERKE, O.:

Das Verhalten der roten Blutkörperchen, insbe-
sondere der Retikulozyten in 1000 m Seehöhe.

Z. f. klin. Med. 128: 630-639 (1935)

GOLDECK, H.:

Der 24-Stunden-Rhythmus der Erythropoese.

Ärztl. Forsch. 2: 22 - 27 (1948)

GRUNKE, W. u. J. DIESING:

Die Frühjahrs-Retikulozytose

Klin. Wschr. 15: 1190 - 1191 (1936)

HALBERG, F. and J.K. LEE:

Glossary of selected Chronobiologic Terms.

In: L. E. SCHEVING, F. HALBERG and J.E. PAULY
(1974) p. XXXVII-L.

HARMS, P.:

Blutregenerationsstudien, gleichzeitig ein
Beitrag zur Änderung der Blutzusammensetzung
nach Aderlassen.

Med. Inaug.-Diss. Jena 1936

HEILMEYER, L., K. RECKNAGEL und L. ALBUS:

Blutbestand, Blutzusammensetzung, Blutumsatz
und Leberfunktion im Höhenklima.

Z. ges. exp. Med. 90: 573 - 595 (1933)

HEILMEYER, L. u. R. WESTHÄUSER:

Reifungsstudien an überlebenden Retikulozyten
in vitro und ihre Bedeutung für die Schätzung
der täglichen Hämoglobinproduktion in vivo.

Z. klin. Med. 121: 361 - 379 (1932)

HENSEL, H.:

Grundmechanismen der physiologischen Adaptation.

In: Arbeitsberichte des Sonderforschungsbereichs

122 "Adaptation und Rehabilitation" der DFG

(Marburg) 1: 29 - 42 (1974 a)

HENSEL, H.:

Grundbegriffe und neuere Aspekte der physiologischen Adaptation.

In: Arbeitsberichte des Sonderforschungsbereichs
122 **"Adaptation und Rehabilitation" der DFG**
(Marburg) 2: 1 - 8 (1974 b)

HENSEL, H. u. G. HILDEBRANDT:

Organ systems in adaptation: the muscular system.

In: D.B. DILL (Edit.): Handbook of Physiology,
Sect. 4: Adaptation to the Environment, p. 73-90.
American Physiol. Soc., Washington D.C. 1964

HEROUX, O.:

Comparison between seasonal and thermal
acclimation in white rats, II. Surface temperature
vascularisation and in vitro respiration of
the skin.

Canad. J. Biochem. 37: 1247 - 1253 (1959)

HEROUX, O.:

Climatic and temperature - induced changes in
mammals.

Rev. Canad. Biol. 20: 55 - 68 (1961)

HILDEBRANDT, G.:

Sobre los periodos diarios de la termoregulación
fisica.

Folia Clinica International II: Heft 12 (1952)

HILDEBRANDT, G.:

Rhythmusforschung und Balneologie.

Arch. phys. Ther. 4: 241 - 249 (1953)

HILDEBRANDT, G.:

Untersuchung über die rhythmische Funktions-
ordnung von Puls und Atmung.

Acta Med. Scand. Supp. 307: 175 - 184 (1955)

HILDEBRANDT, G.:

Über tagesrhythmische Schwankungen der Reagibi-
lität.

Arch. phys. Ther. 9: 292 - 303 (1957)

HILDEBRANDT, G.:

Umstellungen des Atemrhythmus im Kurverlauf.

Arch. phys. Ther. 11: 23 - 29 (1959 a)

HILDEBRANDT, G.:

Balneologie und vegetative Regulationen.

Therapiewoche 9: 465 - 473 (1959 b)

HILDEBRANDT, G.:

Die rhythmische Funktionsordnung von Puls und
Atmung.

Habil.-Schrift Marburg/L. 1958

In: Z. angew. Bäder- und Klimaheilk. 7:

533 - 615 (1960 a)

HILDEBRANDT, G.:

Bäderwirkungen auf das vegetative System.

Z. angew. Bäder- und Klimaheilk. 7:

333 - 351 (1960 b)

HILDEBRANDT, G.:

Rhythmus und Regulation.

Med. Welt 2: 73 - 81 (1961)

HILDEBRANDT, G.:

Biologische Rhythmen und ihre Bedeutung für
die Bäder- und Klimaheilkunde.

In: W. AMELUNG u. A. EVERS (Hrsg.): Handbuch
der Bäder- und Klimaheilkunde, S. 730 - 785.

Schattauer, Stuttgart 1962 a

HILDEBRANDT, G.:

Reaktive Perioden und Spontanrhythmik.

Reports VII Conference of the Society for
Biological Rhythm inclusive Basimetry,
Siena 1960, S. 75 - 82.

Panminerva Medica, Torino 1962 b

HILDEBRANDT, G.:

Störungen der rhythmischen Koordination und
ihre balneotherapeutische Beeinflussung.

Z. angew. Bäder- und Klimaheilk. 10: 402 - 420
(1963)

HILDEBRANDT, G.:

The time factor in adaptation.

Biometeorology II. Proceedings of the Third
International Biometeorological Congress,
held at Pau, S. France, 1963, p. 250 - 275.
Pergamon Press, Oxford etc. 1966

HILDEBRANDT, G.:

Die Koordination rhythmischer Funktionen
beim Menschen.

Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 73: 221 - 241 (1967)

HILDEBRANDT, G.:

Über die Bedeutung einer tageszeitlichen
Ordnung der Hydrotherapie.

Allg. Therapeutik 10: 30 - 36 (1970)

HILDEBRANDT, G.:

Rhythmologische Gesichtspunkte zur Zeitwahl
und Dauer der Kurortbehandlung.

Heilbad und Kurort, Z. ges. Bäderwesen,
Heft 12: S. 298 - 313

Ludwig Flöttmann, Gütersloh 1972

HILDEBRANDT, G.:

Physiologische Grundlagen der Rehabilitation.
Deutsche Gesellschaft für Physikalische Medizin,
Würzburg, 1.-3.11.1973

Z. phys. Med. (im Druck)

HILDEBRANDT, G.:

Wissenschaftliche Grundlagen der modernen
Balneologie.

Therapiewoche 25, 32, 4122 (1975 a)

HILDEBRANDT, G.:

Persönliche Mitteilungen 1975 b

Direktor des Institutes für Arbeitsphysiologie
logie und Rehabilitationsforschung der Uni-
versität Marburg/L.

HILDEBRANDT, G. u. D. FRANK:

Der subjektive Verlauf der aktivierenden
Kneipp- Kurbehandlung und seine Abhängigkeit
vom biologischen Jahresrhythmus.

Z. phys. Med. 3: 177 - 194 (1974)

HILDEBRANDT, G. u. B. ISHAG GEORGE:

Untersuchungen über die Bedeutung anamnesticcher
Fragen für die Bestimmung vegetativer Reaktions-
typen.

Z. angew. Bäder-Klimaheilk. 20: 237 - 273/365 - 365
(1973)

HILDEBRANDT, G., R. KNOERCHEN, A. RIECK und H. STREMPER:

Tagesrhythmische Einflüsse auf das Adaptations-
vermögen des Menschen (Muskelkrafttraining,
sensomotorisches Lernen, Kältehabituation).
Arbeitsberichte des Sonderforschungsbereichs
122 **"Adaptation und Rehabilitation" der DFG**
(Marburg) zum 1.4.1975

HILDEBRANDT, G., W. ROHMERT and J. RUTENFRANZ:

12 & 24 h rhythms in error frequency of
locomotive drivers and the influence of
tiredness.

Int. J. of Chronobiology 2: 175 - 180 (1974)

HILDEBRANDT, G. u. H. STREMPER:

Chronobiologische Grundlagen der Leistungsfähigkeit und der Anpassungsfähigkeit.

Symposium "Die Zeit und das Leben" der Leopoldina, Halle/Saale.

Nova Acta Leopoldina (1975) (im Druck)

HILLE, H., B. STAPFEL u. B. GERSTEIN:

Über den Einfluß von Schwefelkuren auf das Blutbild des Menschen.

Z. angew. Bäder- u. Klimaheilk. 15: 162 - 171
(1968)

HOFF, F.:

Fieber, unspezifische Abwehrvorgänge, unspezifische Therapie.

Thieme, Stuttgart 1957

HÜBNER, K.:

Kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere.

Erg. allg. Path. 43: 1 - 80 (1967)

HÜBNER, K.:

Die Periodik der DNS-Synthese nach unspezifischen Reizen.

Arch. phys. Ther. 21: 251 - 260 (1968)

JORDAN, H.:

Normalisierungseffekte der Kurorttherapie -
ein biometrisches Problem.

Arch. phys. Ther. 22: 3 - 8 (1970)

JORDAN, H.:

Grundlagen einer adaptativen Leistungstherapie.

Z. f. Physiotherapie 23: 323 - 331 (1971)

JUNGEMANN, H.:

Das Klima in der Therapie innerer Krankheiten.

Untersuchungen im Hochgebirge und an der Nord-
see.

J. A. Barth, München 1962

KABOTH, W. u. H. BEGEMANN:

Kinetik der Erythropoese.

In: O. H. GAUER, K. KRAMER u. R. JUNG (Hrsg.):

Physiologie des Menschen, Bd. 5: Blut, S.

126 - 128.

Urban u. Schwarzenberg München/Berlin/Wien 1971

KAULBERSZ, J.:

Resistenz der roten Blutkörperchen und die Zahl
der Retikulozyten im Höhenklima.

Z. ges. exp. Med. 86: 785 - 808 (1933)

MENZEL, W.:

Über den heutigen Stand der Rhythmuslehre in
Bezug auf die Medizin.

Z. Altersforsch. 6: 26 - 37, 104 - 121 (1952)

MENZEL, W., J. BLUME u. F. F. SCHROEDER:

Klassifizierung klinischer Verläufe durch
Periodenanalyse.

Z. klin. Med. 155: 249 (1958)

MERCKER, H. u. M. SCHNEIDER:

Über Kapillarveränderungen des Gehirns bei
Höhenanpassung.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 251: 49 - 55 (1949)

MORLEY, A. and F. **STOHLMANN**:

Erythropo~~o~~esis in the dog- The Periodic Nature
of the Stady State.

Science 165: 1025 - 1027 (1969)

MURALT, A. von:

Klimaphysiologische Untersuchungen in der
Schweiz.

Helv. physiol. pharmacol. Acta 2: Suppl. III
(1944)

MURALT, A. von:

Gedenkvorlesung.

Dr. A. Wander Heft I, Bern 1958

Zit. n. H. JUNGMANN 1962

NICE, L. B.:

Retikulozytenschwankungen bei psychischer
Erregung.

Am. J. Physiol. 119: 379 - 379 (1937)

NUNHÖFER, C.:

Vergleichende Untersuchungen über den Zeit-
verlauf der erythropoetischen Reaktion nach
Aderlaß und Höhenexposition.

Med. Inaug. Diss. Marburg/L. 1975

ORR, J. S., J. KIRK, K. G. GRAY and J. R. ANDERSON:

A Study of the Interdependence of Red Cell
and Bone Marrow Stem Cell Populations.

Brit. J. Haematol. 15: 23 - 34 (1968)

PIEHL, N.:

Bei welcher Menge entnommenen Blutes setzt
das Knochenmark mit gesteigerter Blutneubildung
ein?

Dtsch. Med. Wochenschr. 67: 950 - 952 (1941)

POSPOSIL, M. and L. NOVAK:

Ein Beitrag zur Frage der Bedeutung der Ausgangswerte der vegetativen Funktionsabläufe bei der Beurteilung der individuellen Reaktionen.
Z. ges. exp. Med. 130: 531 - 537 (1959)

RICHTER, C.P.:

Biological Clocks in Medicine and Psychiatry:
Shockphase Hypothesis.
Proc. Nat. Acad. Sci. 46: 1506 - 1530 (1960)

ROMPEL, C., G. HILDEBRANDT u. H. BAIER:

Die Normalisierung des Körpergewichtes im Verlaufe der aktivierenden Kurbehandlung.
80. Kongreß Dtsch. Ges. f. Phys. Med.,
Freiburg 1975.
Z. phys. Med. (im Druck)

RUTHENSTROTH-BAUER, G.:

Über die Erythrozytenwerte nach Aderlaß bei Kaninchen mit experimenteller Polyzythämie.
Z. Naturforsch. 66: 361 - 365 (1951)

RUTHENSTROTH-BAUER, G.:

Die Regelung der Erythrozytenkonzentration im Blut.
In: L. HEILMEYER u. A. HITTMAIR (Hrsg.):
Handbuch der gesamten Hämatologie.

Bd.II/1: Allgemeine Hämatologie, S. 58 - 82
Urban u. Schwarzenberg, München/Berlin/Wien
(1969)

SALINGER, H.:

Die rechnerische Auswertung statistischer
Beobachtungsergebnisse.

In: T. BRUGSCH u. F.H. LEWY (Hrsg.): Die Bio-
logie der Person.

Bd. I: Allgemeiner Teil der Personallehre.
Urban u. Schwarzenberg, Berlin/Wien 1926

SCHENG, T.D.:

Über spontane Retikulozytenschwankungen und
deren bioklimatische Bedeutung.

Med. Inaug. Diss. Berlin 1940

SCHEVING, L. E., F. HALBERG and J. E. PAULY:

Chronobiology.

Thieme, Stuttgart, Igaku Schoiu Ltd. Tokyo 1974

SCHMIDT-KESSEN, W.:

Die Rolle der Höhenwirkung bei der Klimatherapie
im Binnenland.

Arch. phys. Ther. 14: 155 - 163 (1962)

SCHULTE-WISSERMANN, H. HILLE, H. J. JESDINSKY, H. GÜPFERT
u. K. G. v. BROVICZÉNY:

Über die Wirkung des Mittelgebirgsklimas
und des Wetters auf das Blutbild.
Acta Haemat. 42: 281 - 295 (1969)

SELYE, H.:

Einführung in die Lehre von Adaptationssyndrom.
Thieme, Stuttgart 1953

SOLLBERGER, A.:

Biological Rhythms Research.
Elsevier P. C. Amsterdam/London/N.Y. 1965

SPODE, E.:

Arb.Tag.f. Biophysik, Greifswald, 3 - 5
VII S. 35 1953
Zit. n. WILDER 1967

SPODE, E.:

Vergleichende Untersuchungen über die Blut-
bildreaktion nach der Injektion von unspezi-
fischen Reizkörpern.
Z. ges. inn. Med. 9: 555 - 560 (1954)

STALLING, W.:

Veränderungen der Pulsfrequenzregulation im
Zusammenhang mit vegetativen Umstellungen während
der CO₂-Bäderkur in Bad Orb
Arch. phys. Ther. 12: 127 - 143 (1960)

STICKNEY, J. C. and E. J. VAN LIERE:

Acclimatization to low oxygen tension.

Physiol. Rev. 33: 13 - 34 (1953)

TIETZE, K.:

Zur formalen Genese des 28-tägigen weiblichen
generativen Rhythmus

Verh. 3. Konf. int. Ges. biol. Rhythmusforsch.

Stockholm 1953

Acta Med. Scand. Suppl. 278: 147 - 149 (1953)

THÖRNER, W.:

Blut und Blutbildungsstätten beim Sport.

In: A. ARNOLD (Hrsg.): Lehrbuch der Sportmedizin

J. A. Barth, Leipzig 1960

VEST, M. u. S. J. WANG:

Veränderungen des Cytochrom-C-Gehaltes der
Muskulatur in großen Höhen.

Helv. physiol. pharmacol. Acta 8: 180 - 185
(1950)

WAGNER, H.:

Die Beurteilung von Veränderungen nach bestimmten
Ausgangswerten mit Hilfe statistischer Methodik
(Regression).

Reports VII Conference of the Society for
Biological Rhythm inclusive Basimetry,

Siena 1960, S. 208-211. Panminerva Medica, Torino 1960

WILDER, J.:

Das "Ausgangswertgesetz" - ein **unbeachtetes**
biologisches Gesetz; seine Bedeutung für For-
schung und Praxis.

Klin. Wochenschrift 10: 1889 - 1893 (1931)

WILDER, J.:

Stimulus and Response - The Law of Initial
Value.

J. Wright, Bristol 1967

WINTROBE, M. M. and H. B. SCHUMACHER:

Erythrocyte studies in the mammalian
fetus and newborn.

Am. J. Anat. 58: 313 - 328 (1935)

Lebenslauf

Am 5. 5. 1947 wurde ich in Ulm / Do. geboren. Mein Vater, Eberhard Klemp, ist Pfarrer in der Christengemeinschaft. Meine Mutter, Helene Klemp geb. Weismann, ist Hausfrau.

Von 1954-1955 besuchte ich die Freie Waldorfschule Ulm, danach war ich an der Freien Waldorfschule Krefeld bis zum Abitur am 31. 1. 1967.

Anschließend leistete ich meinen Ersatzdienst im Rheinischen Landeskrankenhaus Süchteln/Rhld. Dort entschied ich mich für das Medizinstudium, das ich zum WS 1968 an der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn begann. Am 6. 10. 1969 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 2. 3. 1971 die ärztliche Vorprüfung ab. Vom WS 1971 bis zum SS 1972 studierte ich am Klinikum Essen der Ruhr-Universität Bochum. Zum WS 1972 immatrikulierte ich mich an der Philipps-Universität Marburg, wo ich am 24. 7. 1974 das Staatsexamen bestand.

Seit September 1974 war ich, teils als Medizinalassistent, teils als freier wissenschaftlicher Mitarbeiter, an dem Institut für Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung der Universität Marburg mit der Ausarbeitung der vorliegenden Dissertation beschäftigt. Außerdem arbeitete ich in dieser Zeit je 4 Monate an der Medizinischen und an der Chirurgischen Universitätsklinik in Marburg.

Abschließend möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. G. Hildebrandt für die Überlassung des Themas und die vielfältigen Anregungen bei der inhaltlichen und formalen Durchführung der Arbeit ganz herzlich bedanken. Außerdem bedanke ich mich für die Unterstützung der Versuche, die Arbeitsmöglichkeit als Medizinalassistent sowie für die Überlassung von wissenschaftlichen Ergebnissen aus der Arbeit des Institutes für Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung.

Frl. T. Frank und Frl. E. Gonnermann halfen freundlicherweise bei den Versuchen. Herr W. Schneider übernahm die Pflege der Kaninchen und - zusammen mit Herrn R. Schneider und Herrn H. Kessler - die Wartung der Unterdruckkammer. Frl. H. Arnold wirkte bei der technischen Ausführung der Abbildungen mit. Ihnen und den anderen, hier nicht genannten Mitarbeitern des Institutes, möchte ich ebenfalls vielmals danken und alles Gute bei der weiteren Arbeit wünschen.

Frau A. Meik übernahm dankenswerterweise die Schreibarbeiten.

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen
und Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Barthelmai, Berendes, Bode, Bommer,
Braasch, Brück, Buchholz, Busch, Daume, Dimroth,
Dittrich, Dölle, Doss, Engelhardt, Exner, Friedrich,
Ganz, Gerdes, Goebell, Graul, Hamelmann, Hardewig,
Havemann, Heinecker, Hensel, Heß, Heuser, Hildebrandt,
Hohorst, Hort, Ihm, Jacob, Jahnke, Kaffarnik, Karlson,
Klaus, Knauff, Koeke, Koransky, Korb, Kühnel, Mann,
Mannheim, Martini, Massarat, Meyer- Bertenrath, Müller,
Nieth, Nultsch, Oehmig, Oepen, Petry, Portig, Pots,
Reim, Riecken, Remschmidt, Rodeck, Rohen, Schleyer,
Schmid, Schmitz- Moormann, Sekeris, Siegert, Solcher,
Spiegelberg, Straub, Strohmeier, Thoenes, Voss, Walcher,
Wehrmeyer, Wesemann, Wiegandt, Willenbockel.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel:

"Untersuchungen über den Einfluß der Tages-
rhythmik auf die erythropoetische Reaktion
nach intermittierender Unterdruckexposition"

in dem Institut für Arbeitsphysiologie und Rehabilitationsforschung Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. G. Hildebrandt ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen, als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg / Lahn, den 2. 3. 1976

Gottfried Klemm

